

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. S. Massberg

**Sicherheit und Effizienz der Ultraschall-gesteuerten
Thrombininjektion zur Behandlung von
Pseudoaneurysmata der Femoralarterien**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dinorah Wick
aus Celle
2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Markus G. Engelmann

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Peter Heider

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reiser, FACR

Tag der mündlichen Prüfung: 26.02.2015

Abkürzungsverzeichnis:

ASS	Acetylsalicylsäure
BMI:	Body-Mass-Index
CRP:	C-reaktives Protein
Hb:	Hämoglobin
HK:	Herzkatheteruntersuchung
IE:	Internationale Einheit
INR:	International Normalized Ratio (Einheit zur Messung der Blutgerinnung)
PCI:	Perkutane koronare Intervention
PFO-Verschluss:	Verschluss eines persistierenden Foramen ovale
PsA:	Pseudoaneurysma
PTA:	Perkutane transluminale Angioplastie
PTT:	Partial Thromboplastin Time (partielle Thromboplastinzeit)
RR:	Blutdruckmessung am Oberarm nach Scipione Riva-Rocci
SD:	Standardabweichung
UGCR:	Ultraschall-gesteuerte Kompressionstherapie (Ultrasound-guided compression repair)
UGTI:	Ultraschall-gesteuerte Thrombininjektion

Abstract

Hintergrund: Die vorliegende Studie untersucht die Sicherheit und Effizienz der Ultraschall-gesteuerten Thrombininjektion (UGTI) als Therapieoption bei Patienten, bei denen nach einer perkutanen Angiographie ein Pseudoaneurysma (PsA) der Femoralarterie aufgetreten war.

Methodik und Ergebnisse: Die Arbeit analysiert den Primärerfolg, definiert als sonographisch dokumentiertes Sistieren des arteriellen Zustroms in das PsA nach der ersten Injektion von Thrombin, die Rezidivrate sowie Rezidiv- oder komplikationsbeeinflussende Faktoren. Der klinische Erfolg wurde mittels eines standardisierten Fragebogens zu aufgetretenen Komplikationen und derzeitigem Befinden untersucht. 229 Patienten (132 Männer, 69 ± 12 Jahre) mit 234 PsA wurden in einem Zeitraum von 4,5 Jahren mit der UGTI behandelt (Dosis 587 ± 354 IE humanes Thrombin, im Mittel $1,4 \pm 0,4$ Thrombininjektionen pro Patient). Der Primärerfolg wurde in 88% aller Fälle nach einer Injektion erreicht. Nahezu alle primären Therapieversager konnten durch wiederholte UGTI innerhalb von 3 ± 9 Tagen nach der Initialbehandlung erfolgreich therapiert werden (Sekundärerfolg insgesamt 98 %). Die Multivariate-Analyse zeigte, dass weder die Blutgerinnungswerte, noch Blutbildveränderungen, Medikamenteneinnahmen, Pseudoaneurysmagrößen, Thrombindosen, Injektionsanzahl, Interventionen bei Koronarangiographie oder Blutdruckwerte den Primärerfolg beeinflussten. Die periinterventionelle Gabe eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors (Tirofiban) war mit einer höheren Rezidivrate verbunden ($P = 0,013$). Langfristig führte die UGTI in 98% zu einem guten langfristigen klinischen Erfolg. Nur 3,4 % der Patienten entwickelten Komplikationen.

Schlussfolgerung: Die UGTI ist eine sichere und effiziente Behandlungsmethode von PsA der Femoralarterien. Komplikationen sind selten. Die periinterventionelle Gabe von Tirofiban erhöht die Rezidivrate. Die UGTI kann als Behandlungsmethode der ersten Wahl für PsA der Femoralarterien betrachtet werden.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	7
1.1 EINFÜHRUNG.....	7
1.2 EPIDEMIOLOGIE DES PSEUDOANEURYSMAS.....	8
1.3 SYMPTOME, RISIKOFAKTOREN UND KOMPLIKATIONEN EINES PSA.....	9
1.4 DIAGNOSTIK DES PSEUDOANEURYSMAS	12
1.5 BEHANDLUNGSTECHNIKEN DES PSEUDOANEURYSMAS	15
1.5.1 DIE CHIRURGISCHE BEHANDLUNG.....	15
1.5.2 DIE ULTRASCHALL-GESTEUERTE KOMPRESSION (UGCR).....	17
1.5.3 COILS UND STENTS - DIE ENDOVASKULÄREN METHODEN	22
1.5.4 DIE ULTRASCHALL- GESTEUERTE THROMBININJEKTION	24
1.6 THROMBIN	28
1.6.1 PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN	28
1.6.2 ANWENDUNGSBEREICHE.....	28
2. FRAGESTELLUNG.....	29
3. MATERIAL UND METHODEN.....	30
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV.....	30
3.2 ULTRASCHALL-GESTEUERTE THROMBININJEKTION (UGTI)	31
3.3 TISSUCOL-Kit IMMUNO	33
3.3.1 ZUSAMMENSETZUNG.....	33
3.4 KLINISCHE UND INTERVENTIONS DATEN	33
3.4.1 PATIENTENDATEN UND LABORPARAMETER DER PATIENTEN ZUM HERZKATHETERZEITPUNKT.....	33
3.4.2 PARAMETER DER PATIENTEN ZUM ZEITPUNKT DER ULTRASCHALL-GESTEUERTEN THROMBININJEKTION	35

3.4.3 ERMITTLUNG DES LANGFRISTIGEN VERLAUFS MIT EINEM STANDARDISIERTEN FRAGEBOGEN	35
3.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG	36
 4. ERGEBNISSE	 38
4.1 PATIENTENPOPULATION.....	38
4.2 ULTRASCHALL-GESTEUERTE THROMBININJEKTION (PRIMÄRERFOLG UND BEHANDLUNG DER THERAPIEVERSAGER)	43
4.3 ANTIBIOTIKAGABE	48
4.4 LANGFRISTIGES FOLLOW-UP	48
4.5 MULTIVARIATE ANALYSE.....	51
 5. DISKUSSION.....	 55
 6. ZUSAMMENFASSUNG	 66
 7. ANHANG	 68
 8. DANKSAGUNG.....	 71
 10. REFERENZEN.....	 72
 11. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	 77

1. Einleitung

1.1 Einführung

Mit Einführung der Koronarangioplastie und koronaren Stentimplantation wurden die Behandlungsmöglichkeiten der koronaren Herzerkrankung revolutioniert. Mit dieser Technik können Stenosen der Koronargefäße schnell und effektiv behoben werden. Nach Punktion der Arteria femoralis mittels Seldinger-Technik wird über eine Einführungsschleuse ein Katheter zum Herzen und den Koronararterien vorgebracht. Durch Injektion eines röntgendichten Kontrastmittels können die Koronararterien und dabei auch Einengungen dieser Arterien unter Röntgendurchleuchtung dargestellt werden. Besteht eine symptomatische, hochgradige Koronarstenose, kann in der gleichen Untersuchung eine perkutane koronare Intervention (PCI) durchgeführt werden. Hierbei wird ein Ballonkatheter (in der Regel mit einem darauf montiertem Stent) drahtgeführt in die erkrankte Koronararterie vorgeschoben und in der Stenose aufgeblasen, wodurch die Gefäßeinengung dauerhaft aufgeweitet werden kann. Nach der Untersuchung wird die Einführungsschleuse gezogen und die Punktionsstelle für 10 bis 15 Minuten manuell komprimiert, bis die Blutung gestillt ist (Katzenschlager, Ugurluoglu et al. 1995).

Das Pseudoaneurysma (PsA) ist die häufigste, im Rahmen einer transfemorale Koronarangiographie oder Intervention auftretende arterielle Komplikation (Morgan und Belli 2003). Sie entsteht, wenn sich nach der Punktion der A. femoralis das Gefäß nicht wieder verschließt und Blut unter dem hohen systemischen Druck in das umliegende Gewebe einströmt. Durch das sich ausbildende Hämatom wird die Blutung z.T. tamponiert und von einer bindegewebigen Aneurysmawand umgeben. So kommt es zur Formierung eines

pulsierenden Hämatoms, das als Aneurysma spurium oder Pseudoaneurysma (PsA) bezeichnet wird (Morgan and Belli 2003). Ein PsA kann neben der iatrogenen Gefäßpunktion auch sehr viel seltener durch andere Faktoren, wie z. B. durch ein Trauma oder eine Entzündung verursacht werden. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten war das Aneurysma iatrogen als Folge einer Angiographie/Koronarintervention entstanden.

Die Pseudoaneurysmata der Femoralgefäße können als schwerwiegende Komplikation rupturieren und damit zu vital bedrohlichen Blutungen führen. Anfangs mussten die Aneurysmata durch umfangreiche gefäßchirurgische Eingriffe versorgt werden, die zum Einen eine große Belastung für den Patienten darstellten, zum Anderen sozioökonomisch mit höheren Kosten für das Gesundheitssystem verbunden waren. Die Entdeckung und Entwicklung einer thrombinhaltigen Injektionslösung und die Möglichkeit der ultraschallgesteuerten Verklebung von PsA stellt eine neuartige und deutlich weniger belastende Therapieform für die Patienten dar. In der hier vorliegenden Studie sollen die Wirksamkeit und Sicherheit sowie mögliche Faktoren, die zur Entstehung von Rezidiven nach erfolgter Behandlung beitragen, analysiert werden.

1.2 Epidemiologie des Pseudoaneurysmas

Pseudoaneurysmata der Femoralarterie sind eine häufige iatrogene Komplikation, die nach 0,05-8% aller Koronarangiographien auftreten (Brener and Couch 1973; Hessel, Adams et al. 1981; Eichlisberger, Frauchiger et al. 1992; Katzenschlager, Ugurluoglu et al. 1995; Schneider, Malisius et al. 2008). In älteren Studien wurde die Prävalenz mit 0,05-2% im Vergleich zur Realität als zu niedrig angegeben, da oft nur die Pseudoaneurysmata registriert wurden, die aufgrund ihrer Größe und Symptomatik chirurgisch behandelt werden mussten (Brener and Couch 1973; Hessel, Adams et al. 1981; Luedde, Krumdordf et al. 2007).

Kleine Aneurysmata (<1,8 cm) nicht antikoagulierter Patienten sind meist asymptomatisch, verursachen keine Beschwerden und werden damit gar nicht erst entdeckt. Sie thrombosieren spontan und bedürfen keiner Therapie (Kresowik, Khoury et al. 1991; Kent, McArdle et al. 1993; Piedad and Kronzon 2003).

1.3 Symptome, Risikofaktoren und Komplikationen eines Pseudoaneurysmas

Symptome

Das PsA verursacht häufig Symptome im Sinne einer neu aufgetretenen Schwellung und einer Hämatombildung. Die meisten Patienten beschreiben in der Tiefe ihrer Leiste eine pulsierende Verdichtung, die durch die Kompression von Nerven Schmerzen und Sensibilitätsstörungen verursacht (Kronzon 1997; Morgan and Belli 2003).

Risikofaktoren

Das Auftreten von PsA ist von verschiedenen Risikofaktoren abhängig. Diese Risikofaktoren sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Bildung eines Pseudoaneurysmas

<ul style="list-style-type: none">• Adipositas
<ul style="list-style-type: none">• Große Schleusengröße
<ul style="list-style-type: none">• Falsche Punktionstechnik
<ul style="list-style-type: none">• Zu kurze manuelle Kompression nach Herzkatheter
<ul style="list-style-type: none">• Schwierigkeiten bei der Kompression
<ul style="list-style-type: none">• Hochgradig arteriosklerotische Gefäße
<ul style="list-style-type: none">• Arterielle Hypertension
<ul style="list-style-type: none">• Punktion der A. femoralis superficialis oder profunda statt communicans
<ul style="list-style-type: none">• Antikoagulation, Thrombozytenaggregationshemmung
<ul style="list-style-type: none">• Interventioneller Eingriff
<ul style="list-style-type: none">• Weibliches Geschlecht
<ul style="list-style-type: none">• Hämodialyse

(Rapoport, Sniderman et al. 1985; Altin, Flicker et al. 1989; Oweida, Roubin et al. 1990; Kresowik, Khoury et al. 1991; Ricci, Trevisani et al. 1994; Katzenschlager, Ugurluoglu et al. 1995; Kronzon 1997; Morgan and Belli 2003)

Ein wesentlicher Faktor, der die Ausbildung eines PsA begünstigt, ist Adipositas. Bei extrem übergewichtigen Patienten ist nach Ziehen der Schleuse die übliche Kompression der Punktionsstelle sehr schwierig, denn die Arterie liegt bei diesen Patienten sehr tief und der notwendige Druck für eine ausreichende Kompression kann unter Umständen nicht aufgebracht werden (Morgan and Belli 2003). Die Arteriosklerose der Femoralarterien ist ein wesentlicher Faktor, der zur Entstehung von Pseudoaneurysmata führt. Bei ausgeprägt arteriosklerotischen Gefäßen ist die Kompression erschwert, da sie sehr starr sind und der aufgewendete Druck auf die Punktionsstelle hierbei oft nicht ausreicht. (Morgan and Belli 2003) Ein weiterer Risikofaktor ist die Größe der verwendeten Einführungsschleuse, da eine

großlumige Schleuse einen größeren Stichkanal erzeugt, wodurch mehr Blut in das perivaskuläre Gewebe gelangen kann und ein Gefäßverschluss durch Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten erschwert wird. (Katzenschlager, Ugurluoglu et al. 1995; Morgan and Belli 2003) Bei Patienten mit schlecht kontrollierter arterieller Hypertonie besteht eine erhöhte Wandspannung von luminal auf die Punktionsstelle und prädisponiert damit für das Entstehen eines PsA. (Morgan and Belli 2003)

Auch das Geschlecht beeinflusst die Inzidenz von Pseudoaneurysmata. Frauen entwickeln Ricci et al zufolge häufiger ein PsA als Männer (Ricci, Trevisani et al. 1994). Rapoport et al zeigten in ihrer Studie, dass nach Punktion eines Femoralgefäßes am seltensten die A. femoralis communis von der PsA-Bildung betroffen ist. Die Autoren erklärten dies damit, dass die A. femoralis communis von der Femoralhülle umschlossen ist, die eine auftretende Blutung tamponiert. Außerdem besteht eine unmittelbare Nähe zum Femurkopf, der, nach Entfernung der Schleuse, ein Widerlager bei der Kompression der Punktionsstelle bildet und so eine einfachere und bessere Stillung der Blutung ermöglicht. An der A. femoralis superficialis treten Pseudoaneurysmata am häufigsten auf, denn hier sind keine knöchernen Strukturen in unmittelbarer Nähe und die Kompression der Arterie dort somit schwieriger. (Rapoport, Sniderman et al. 1985)

Durch retrospektive Analysen zeigten Schneider et al. und Katzenschlager et al., dass die Notwendigkeit einer PCI im Rahmen der Koronarangiographie einen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten eines Pseudoaneurysmas der Femoralarterie darstellt. Die Arbeitsgruppe stellte fest, dass sich nur nach 0,2-0,5 % der diagnostischen Koronarangiographien und in bis zu 8 % nach Koronarangiographien mit Intervention PsA entwickelten (Katzenschlager, Ugurluoglu et al. 1995). Als mögliche Erklärungen hierfür wurden die längere Dauer der Koronarangiographie, die damit verbundene zeitlich längere

und aggressivere Antikoagulation und die Gabe von Clopidogrel oder Tirofiban nach der Untersuchung angeführt (Schneider, Malisius et al. 2008).

Komplikationen

Häufigste Komplikationen sind die Kompression von neurovaskulären Strukturen, mit Neuropathien, Ödemen und tiefen Venenthrombosen bei Kompression der in unmittelbarer Nähe liegenden Vene sowie Claudicatio intermittens und Ischämien durch die arterielle Hypoperfusion und Embolisation. Infektionen von Pseudoaneurysmata sind außerdem möglich und prädisponieren für Rupturen und Embolien. Im Extremfall kann die Ruptur eines PsA zu einer lebensbedrohlichen Blutung führen. (Kronzon 1997; Morgan and Belli 2003)

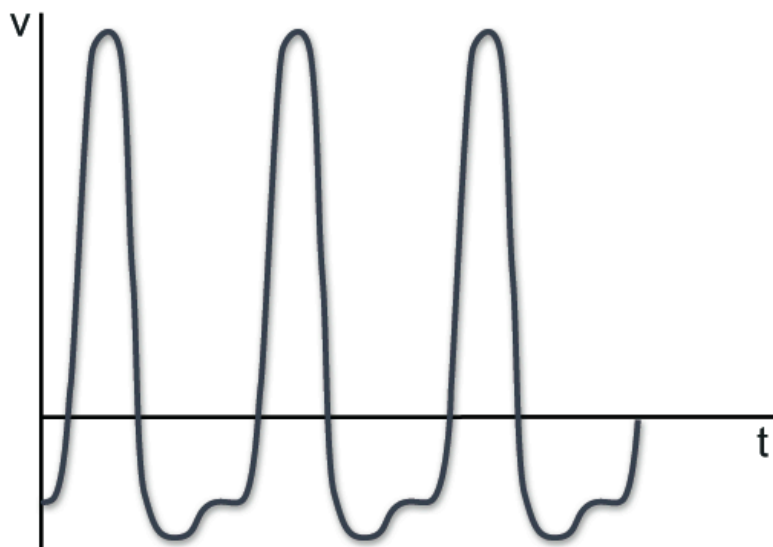
1.4 Diagnostik des Pseudoaneurysmas

Die Methode der Wahl zur Diagnostik von Pseudoaneurysmata ist die farbkodierte Duplexsonographie. Im B-Mode (Grauskala) stellt sich das PsA echofrei mit einem im Durchmesser schmalen Hals, das auf der Seite der Punktion an die Arterie grenzt, dar. (Paulson, Kliewer et al. 1995; Morgan and Belli 2003; Middleton, Dasyam et al. 2005; Saad, Saad et al. 2005) Das PsA weist in der Regel eine pulsatile Bewegung auf und ist mittels B-Mode leicht in seinen Ausmaßen zu quantifizieren (Middleton, Dasyam et al. 2005; Saad, Saad et al. 2005).

Mittels Farbdopplersonographie kann der Blutfluss im Hals und in der Aneurysmahöhle nachgewiesen werden (Paulson, Kliewer et al. 1995). Während der Systole wird Blut durch den Aneurysmahals schnell in das Lumen gedrückt und in der Zeit der Diastole fließt es durch Umkehrung der Druckverhältnisse etwas langsamer wieder zurück in die Femoralarterie. So entstehen ein typisches Flussmuster im Aneurysmahals und ein turbulenter Fluss im

Aneurysmasack, siehe **Bild 1a**) (Abu-Yousef, Wiese et al. 1988; Paulson, Kliewer et al. 1995). Im Gegensatz dazu zeigt der physiologische Blutfluss in einer Arterie einen triphasischen Verlauf mit antegradem Fluss in der Systole gefolgt von einem kurzen retrograden Fluss in der frühen und einem antegraden Fluss in der späten Diastole (**Bild 1b**).

a) Blutfluss im Hals des Pseudoaneurysmas



b) Blutfluss in Arterie

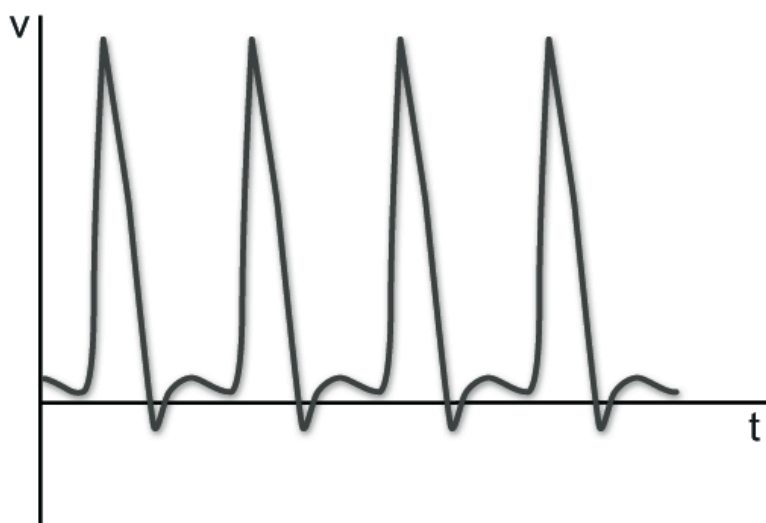


Bild 1a) und 1b): Blutfluss im Hals eines Pseudoaneurysmas und einer Arterie

Der turbulente Blutfluss lässt sich gut mit der Duplex-Sonographie oder im typischen Dopplerfrequenzspektrum nachweisen (Schäberle et al 2004).

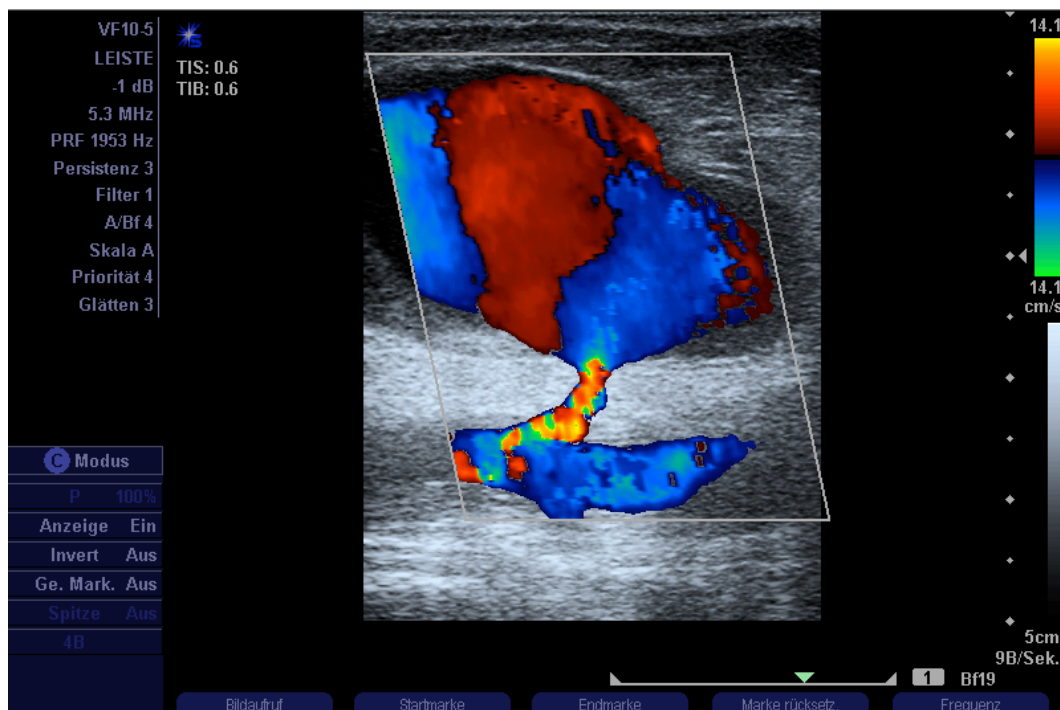


Bild 2: Duplexsonographie eines Aneuysmas mit Stichkanal zur Arterie

Die Sensitivität und Spezifität der Sonographie und des Dopplers zur Diagnose des Pseudoaneurysmas mittels B-Mode betragen 94% bzw. 97% (Coughlin and Paushter 1988).

Schwieriger ist die Diagnose bei adipösen Patienten und Patienten mit inguinalen Ödemen, da das Erkennen der Femoralarterie durch Kompression oder tiefe Lage erschwert ist. Ein weiteres Problem stellt die Bildung eines PsA mit mehreren (kleinen) Kammern dar, was von unerfahrenen Untersuchern leicht übersehen werden kann. Bei massiven Einblutungen in die Leiste können die Femoralgefäße mit dem üblicherweise eingesetzten linearen Hochfrequenz-Schallkopf oft nicht eindeutig dargestellt werden. In diesen Fällen kann ein Schallkopf mit niedrigerer Frequenz, der sonst bei der Abdominalsonographie verwendet wird (Sektorschallkopf), aufgrund der höheren Eindringtiefe die Untersuchung erleichtern (Middleton, Dasyam et al. 2005).

Vor Behandlung eines PsA mittels ultraschall-gesteuerter Thrombininjektion muss unbedingt eine arteriovenöse Fistel, bei der durch eine Shuntverbindung zwischen Arterie und Vene arterielles Blut in die Vene gelangt und dadurch ein arterielles Flussmuster in der Vene entsteht, ausgeschlossen werden. Andernfalls kann es zu einer venösen Thrombose kommen. (Batson, Falterman et al. 2004; Hanson, Atri et al. 2008)

1.5 Behandlungstechniken des Pseudoaneurysmas

Nicht alle PsA sind interventionspflichtig. Kleine, asymptomatische PsA thrombosieren oft spontan. Kresowik et al. untersuchte die Punktionsstellen der Patienten mittels Sonographie, nachdem sie eine Koronarangiographie bekommen hatten. Er dokumentierte, dass sogar Pseudoaneurysmata mit einem Durchmesser bis zu 3,5 cm spontan thrombosieren können (Kresowik, Khoury et al. 1991). Neben der Größe beeinflusst vor allem die Symptomatik, die anatomische Lokalisation, klinische Gegebenheiten und Komorbiditäten des Patienten die therapeutische Entscheidungsfindung. (Ricci, Trevisani et al. 1994; Soudack, Epelman et al. 2003)

Die Hauptbehandlungsmethoden sind die chirurgische Versorgung, die Ultraschall-gesteuerte Kompression (UGCR), die Behandlung mit Coils und Stentgrafts und die Ultraschall-gesteuerte Thrombininjektion (UGTI). (Morgan and Belli 2003)

1.5.1 Die chirurgische Behandlung

Bis in die 1980er Jahre wurden PsA der A. femoralis fast ausschließlich gefäßchirurgisch behandelt. Diese kann entweder in lokaler oder allgemeiner Anästhesie durchgeführt werden. Nach Desinfektion der Leiste wird das Aneurysma palpiert und über diesem die Haut längs

inzidiert. Die A. femoralis wird bis zum Lig. inguinale freigelegt. Die A. femoralis wird je nach Höhe des Aneurysmas auf Höhe des Lig. inguinale abgeklemmt, das Hämatom inzidiert und entfernt. Falls das Gefäß gut erhalten ist, kann es mit einer Direktnaht verschlossen werden. Alternativ kann ein Interponat eingesetzt, bzw. eine Patchplastik durchgeführt werden. (San Norberto Garcia, Gonzalez-Fajardo et al. 2008)

Zu den Indikationen, bei denen ein PsA chirurgisch entfernt werden muss, gehören infizierte Aneurysmata und Pseudoaneurysmata, die durch Kompression von Nerven oder Arterien starke Schmerzen oder Ischämien verursachen. Weiterhin sollten große Aneurysmata, bei denen die Gefahr der Ruptur besteht und Aneurysmata, bei denen nicht invasive Maßnahmen erfolglos blieben, chirurgisch versorgt werden (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Indikationen für die chirurgische Behandlung des Pseudoaneurysmas

• Infizierte Pseudoaneurysmata
• Distale Ischämie durch Druck des Pseudoaneurysmas auf die Femoralarterie
• Rasch wachsende Pseudoaneurysmata
• Durch Druck auf die Femoralnerven ausgelöste Neuropathie
• Fehlgeschlagene nichtinvasive Behandlung
• Ischämie des umliegenden Gewebes durch Druck des Pseudoaneurysmas

(Kresowik, Khoury et al. 1991; Lumsden, Miller et al. 1994; Morgan and Belli 2003; San Norberto Garcia, Gonzalez-Fajardo et al. 2008)

Mögliche Komplikationen des operativen Eingriffes sind z.B. Blutungen, Wundinfektionen und Bildung einer Lymphozele. Außerdem besteht bei Eingriffen in Vollnarkose ein erhöhtes Risiko der Dekompensation vorbestehender internistischer Erkrankungen, wie beispielsweise einer koronaren Herzerkrankung, die bei den meisten Patienten mit Pseudoaneurysmata der A. femoralis vorliegen.

Die chirurgische Methode verfügt zwar über die höchste Erfolgsrate in der definitiven Versorgung des Aneurysmas, stellt sich aber meist durch längere Krankenhausaufenthalte als kostenintensiver, aufwendiger, zeitintensiver und komplikationsreicher dar. Sie ist daher, abgesehen von den unter **Tabelle 2** aufgeführten Indikationen, durch weniger invasive und daher schonendere Maßnahmen abgelöst worden. Bei der Ultraschall-gesteuerten Kompression wird beispielsweise selten Anästhesie benötigt und bei der Thrombininjektion kann sie in der Regel ganz vermieden werden. Dies ist für die zum großen Teil multimorbiden Patienten von großem Vorteil (Morgan and Belli 2003).

Tabelle 3: Übersicht der Studien zur chirurgischen Behandlung

Autor	Jahr	n	perioperative Komplikationen (%)	Häufigste Komplikation
Ricci et al.	1994	41	32	Serom, Hypotension
Lumsden, Miller et al.	1994	100	21	Nicht bekannt
Zahn et al.	1997	23	35	Nachblutung mit Indikation zur zweiten chirurgischen Intervention, Infektion
San Norberto Garcia, Gonzalez-Fajardo et al.	2008	79	71	Bluttransfusion, Infektion

1.5.2 Die Ultraschall-gesteuerte Kompression (UGCR)

Die Ultraschall-gesteuerte Kompression ist zum ersten Mal im Jahre 1991 von Fellmeth et al. beschrieben worden und war in den 90er Jahren die Therapie der Wahl, bis die Thrombininjektion populärer wurde (Fellmeth, Roberts et al. 1991; Middleton, Dasyam et al. 2005). Diese Behandlungsmöglichkeit kann bei allen oberflächlich gelegenen PsA angewandt werden, die durch Druck von oben adäquat komprimiert werden können (Kehoe 1992; Skibo and Polak 1993; Saad, Saad et al. 2005). Durch Druck mit dem Schallkopf auf den Hals des

Aneurysmas wird eine Thrombusbildung am Endothel der Arterie induziert, und damit die weitere Perfusion der Aneurysmahöhle unterdrückt. Gleichzeitig bleibt der Fluss in der Arterie erhalten (Fellmeth, Roberts et al. 1991; Middleton, Dasyam et al. 2005). Die Technik der UGCR kann nach verschiedenen Protokollen durchgeführt werden. In den meisten Kliniken hat sich jedoch das hier aufgeführte Protokoll als Standard etabliert.

Da die UGCR mitunter schmerzhaft für den Patienten sein kann, ist oftmals ein Sedativum notwendig (Fellmeth, Roberts et al. 1991; Elliott and Kelly 1999). Mit Ultraschall werden das Pseudoaneurysma, die Arterie und der Aneurysmahals aufgesucht und ihre Beziehungen zueinander mit dem jeweiligen Blutfluss dargestellt. Der Ultraschallkopf wird über dem Aneurysmahals platziert und es wird, nachdem das Blut in der Diastole die Aneurysmahöhle verlassen hat, für ca. 10 Minuten Druck ausgeübt. Dieser Druck muss so stark sein, dass die Pulsation im Pseudoaneurysma sistiert, aber trotzdem die Durchblutung in den umliegenden Arterien nicht zum Erliegen kommt. Dies wird durch Erasten der distalen Pulse sichergestellt (Fellmeth, Roberts et al. 1991; Schaub, Theiss et al. 1994; Eisenberg, Paulson et al. 1999; Morgan and Belli 2003; Middleton, Dasyam et al. 2005). Bei richtiger Technik soll ein Thrombus an der unterbrochenen Arterienwand entstehen, so dass kein Blut mehr über den Hals in die Höhle gelangt, also das Aneurysma nicht mehr perfundiert wird. Siehe **Bild 3**.

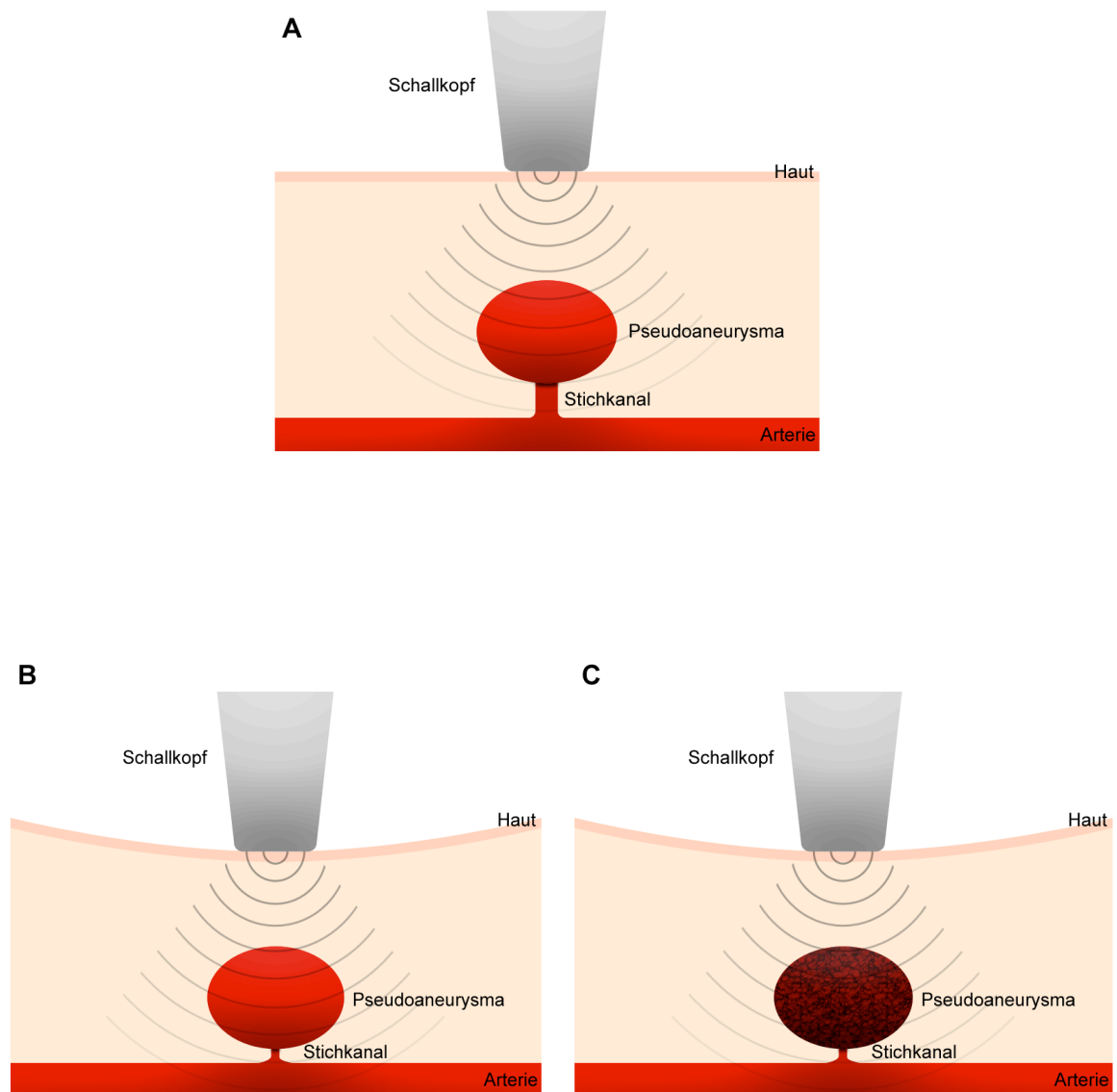


Bild 3. Grafik Ultraschall-gesteuerte Kompression (UGCR)

A: Perfundiertes Pseudoaneurysma mit Verbindung zur Femoralarterie.

B: Kompression des Pseudoaneurysmas durch den Schallkopf

C: Nach erfolgreicher Behandlung ist das Pseudoaneurysma thrombosiert

Nach 10-15 Minuten wird farbduplexsonographisch überprüft, ob die Behandlung erfolgreich war und kein Blutfluss im Pseudoaneurysma mehr nachweisbar ist. Ist dies der Fall, wird die Prozedur beendet. Sollte dennoch weiterhin Blutfluss erkennbar sein, muss die Prozedur für 10 Minuten wiederholt werden (Fellmeth, Roberts et al. 1991; Middleton, Dasyam et al. 2005).

In einigen Situationen ist die Ultraschall-gesteuerte Kompression kontraindiziert (s. **Tabelle 4**). Zu diesen Kontraindikationen gehören z.B. infizierte Aneurysmata, die durch Kompression rupturieren können, sowie besonders große Aneurysmata, bei denen durch Druckkompression distale oder lokale Ischämien verursacht werden können. Außerdem ist die Kompression bei Aneurysmata kontraindiziert, bei denen eine Kompression ohne gleichzeitige kompressionsbedingte Unterbrechung des Blutflusses in der Arterie und der damit verbundenen Gefahr einer arteriellen Thrombose nicht möglich ist. (Fellmeth, Roberts et al. 1991). Falls der Patient den Druck und Schmerz in der Leiste nicht toleriert, muss auch auf andere Behandlungsmöglichkeiten ausgewichen werden. (Fellmeth, Roberts et al. 1991; Sorrell, Feinberg et al. 1993)

Tabelle 4: Kontraindikationen für die Ultraschall-gesteuerte Kompression

• Infektionen
• Ischämie der Haut
• Distale Ischämie
• Unvorteilhafte Anatomie
• Drohendes Kompartmentsyndrom
• Schlechter Allgemeinzustand des Patienten
• Behandlung für den Patienten nicht tolerierbar

(Fellmeth, Roberts et al. 1991)

Mögliche Komplikationen der Ultraschall-gesteuerten Kompression des Pseudoaneurysmas werden in **Tabelle 5** aufgezeigt. Sie treten mit einer Häufigkeit von 2,4-4,9 % auf (Coley, Roberts et al. 1995; Zahn, Thoma et al. 1997; Eisenberg, Paulson et al. 1999).

Tabelle 5: Komplikationen der US-gesteuerten Kompressionsbehandlung

• Zunahme der Pseudoaneurysmagröße während der Kompression
• Ruptur des Pseudoaneurysmas
• Distale Embolisation
• Femoralvenenthrombose
• Arterielle Thrombose
• Vasovagale Reaktion

(Hilborn and Downey 1993; Coley, Roberts et al. 1995; Eisenberg, Paulson et al. 1999)

Tabelle 6: Übersicht der Studien zur Ultraschall-gesteuerten Kompressionsbehandlung

Autor	Jahr	n	Langzeiterfolg (%)	Komplikationsrate (%)
Fellmeth, Roberts et al.	1991	29	93	3,4
Coley, Roberts et al.	1995	126	86	2,4
Hajarizadeh et al.	1995	57	95	0
Paulson et al.	1995	51	77	Nicht beschrieben
Zahn et al.	1997	47	87	4,3
Eisenberg, Paulson et al.	1999	281	74	3,6
Lange et al.	2001	130	88	0
Weinmann et al.	2002	33	87	0
Luedde, Krumsdorf et al.	2007	204	78	Nicht beschrieben

1.5.3 Coils und Stents - Die endovaskulären Methoden

Die endovaskuläre Versorgung von Pseudoaneurysmata der Leiste mit Coils und Stents gehört nicht zu den Routinemethoden, weil sie gegenüber den perkutanen Behandlungsoptionen zum einen höhere Kosten verursachen und zum anderen einen längeren Zeitaufwand, höheren Materialaufwand und auch eine höhere Komplikationsrate mit sich bringen. In manchen Fällen kann es sinnvoll sein, diese Behandlungsmethode zu wählen. So z. B., wenn die Kompressionstherapie oder die Thrombininjektion nicht erfolgreich waren und ein invasives operatives Vorgehen vermieden werden soll. Bei multimorbiden Patienten ist die Behandlung mit Coils oder Stents immer noch risikoärmer als eine operative Versorgung. Da die Behandlung ambulant durchgeführt werden kann, sind die Liegezeiten kürzer als bei einer operativen Versorgung (Thalhammer, Kirchherr et al. 2000) {Abisi, 2006).

1.5.3.1 Coils

Coiling eines Aneurysmas besteht in der endovaskulären Ausfüllung des Aneurysmasacks mit kleinen Drahtschlingen (sog. Coils). Dadurch stockt der Blutfluss im Aneurysmasack mit nachfolgender Thrombosierung des Blutes und konsekutivem Sistieren des Blutflusses im Aneurysmasack. Zu Beginn wird meistens in Lokalanästhesie die kontralaterale A. femoralis, in seltenen Fällen auch die ipsilaterale, punktiert und über eine Schleuse ein Katheter bis zur betroffenen A. femoralis der Gegenseite vorgeschoben. Durch Injektion eines Kontrastmittels und mit Hilfe einer kinematographischen Aufzeichnung kann die korrekte Lage des Katheters kontrolliert werden. In manchen Kliniken wird auch ein Ballon vor dem Aneurysma platziert, um ein Herausragen von Drahtschlingen zu verhindern (Morgan and Belli 2003).

Die Benutzung von Coils als Standardverfahren zur Behandlung von Pseudoaneurysmata ist umstritten. Wenn Drahtschlingen die Aneurysmahöhle komplett ausfüllen, kann einerseits der dadurch erhöhte Druck zur Ruptur führen, da Pseudoaneurysmata keine voll funktionsfähige Gefäßwand besitzen. Andererseits kann das Hämatom nach Ausschalten des Aneurysmas nur erschwert abgebaut werden, verbleibt als verhärtete Masse erhalten und kann dadurch umliegende Strukturen komprimieren. Außerdem können Coils als eingebrachtes Fremdmaterial einen Fokus chronischer Infektionen darstellen (Morgan and Belli 2003).

Wenn bei einer endovaskulären Methode ein Stent oder Coils eingebracht werden, muss die kontralaterale A. femoralis punktiert werden. Bei diesen Patienten, die scheinbar eine Veranlagung zur Ausbildung eines Pseudoaneurysmas haben, besteht so wieder die Gefahr, dass sich erneut ein Aneurysma ausbildet (Thalhammer, Kirchherr et al. 2000).

1.5.3.2 Stents

Beim Stenting wird das Pseudoaneurysma in ähnlicher endovaskulärer Weise wie beim Coiling aufgesucht. Nach Lagekontrolle wird der Stent über dem Aneurysmahals freigesetzt und mit einem Ballon nachdilatiert. Das Pseudoaneurysma ist somit vom Blutfluss aus der Arterie ausgeschlossen und thrombosiert konsekutiv (Thalhammer, Kirchherr et al. 2000).

Zu den Kontraindikationen gehören stark verkalkte Gefäße, bei denen durch ein Vorschieben des Katheters Embolien ausgelöst werden können. Außerdem ist Stenting bei infizierten Pseudoaneurysmata kontraindiziert (Thalhammer, Kirchherr et al. 2000; Saad, Saad et al. 2005). Nicht sinnvoll ist die Wahl einer endovaskulären Methode zur Therapie von Pseudoaneurysmata bei jungen Patienten, da es bisher kaum Langzeitergebnisse gibt und die gestentete Leiste bei der nächsten Koronarangiographie nicht punktiert werden kann (Morgan and Belli 2003; Derom and Nout 2005).

Zu den Hauptkomplikationen des Stentings zählen arterielle Thrombosen und akute Stentverschlüsse (Thalhammer, Kirchherr et al. 2000).

Tabelle 7: Übersicht der Studien zu Coils und Stents

Autor	Jahr	n	Langzeiterfolg (%)	Komplikationsrate (%)
Lemaire et al.	1994	5	100	20
Thalhammer, Kirchherr et al.	2000	29	66	7,7
Guillon et al.	2003	11	75	Nicht bekannt
Derom et al.	2005	6	100	0

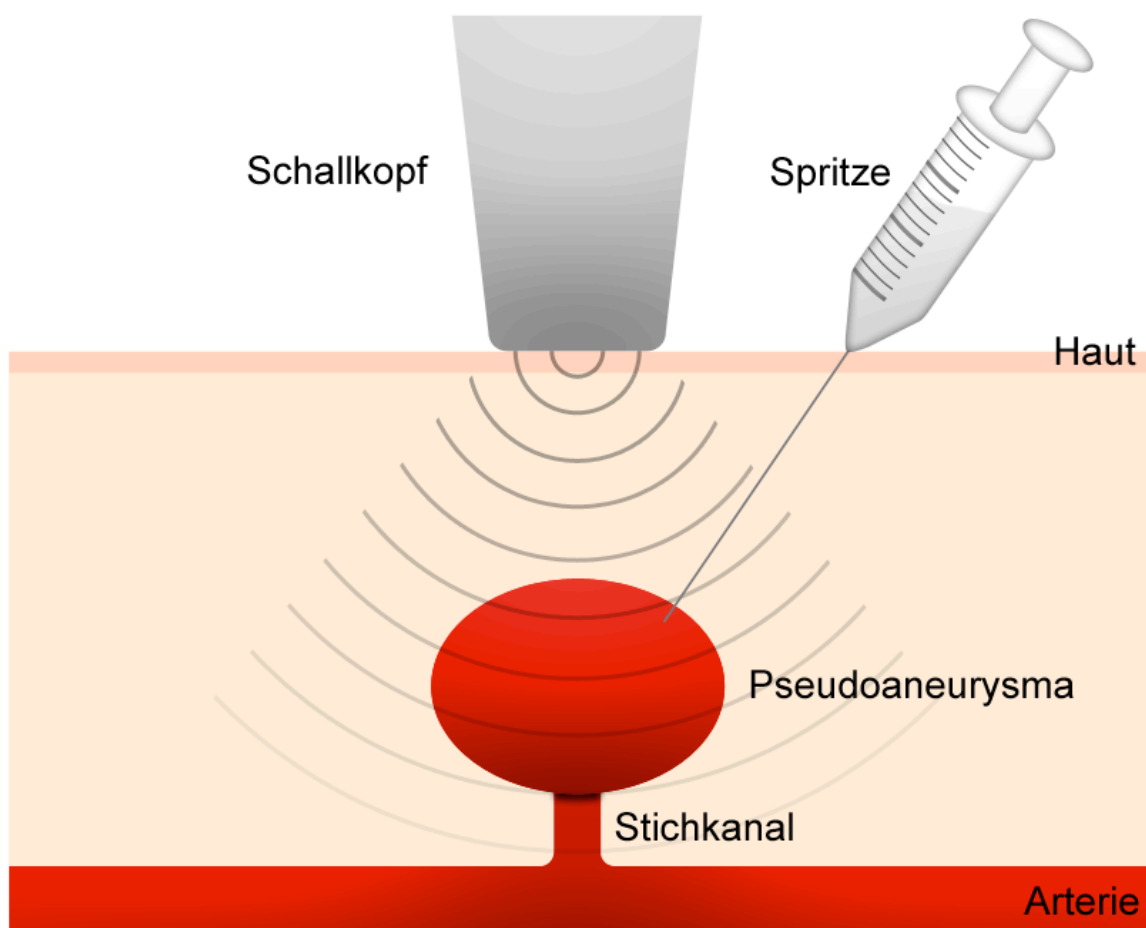
1.5.4 Die Ultraschall- gesteuerte Thrombininjektion (UGTI)

Im Jahre 1986 entwickelten Cope und Zeit mit der Ultraschall-gesteuerten Thrombininjektion eine neue therapeutische Methode, von der man sich eine kosteneffizientere, weniger zeitaufwendige und risikoärmere Behandlungsmethode versprach.

Vor Beginn der Injektion werden die peripheren Pulse überprüft. Das Pseudoaneurysma wird sonographisch lokalisiert und markiert. Der Bereich wird desinfiziert und kann, um verursachende Beschwerden zu vermeiden, lokal anästhesiert werden. Die Leiste wird mit einem sterilen Lochtuch abgedeckt und unter Ultraschall-Kontrolle, in Grau-Skala oder mit Farbdoppler, Thrombin perkutan über eine Nadel in das Cavum injiziert, bis die Pulsation erlischt. Das Einbringen des Thrombins bis in den Aneurysmahals soll vermieden werden, weil dadurch ein höheres Risiko für eine periphere arterielle Embolie bestehen könnte. Deswegen wird darauf geachtet, dass die Nadel bei der Injektion vom Aneurysmahals weit entfernt ist. Ist nach der Behandlung noch ein Blutfluss im Aneurysma nachweisbar, kann

eine weitere Dosis Thrombin appliziert werden. Nach Beendigung der Prozedur werden die peripheren Pulse erneut geprüft, um sicher zu stellen, dass keine Embolie stattgefunden hat (Brophy, Sheiman et al. 2000; Morgan and Belli 2003; Grewe, Mugge et al. 2004).

Bild 4: Bildliche Darstellung der Ultraschall-gesteuerten Thrombininjektion



Der Patient sollte nach der Injektion für einige Stunden absolute Bettruhe einhalten, damit Bewegungen in der Leiste vermieden werden. In bis zu 15% der Fälle können Rezidive des Pseudoaneurysmas auftreten, die früh erkannt werden sollten, um sie entweder mit einer zweiten Thrombininjektion oder mit einem anderen Verfahren behandeln zu können (Kang, Labropoulos et al. 2000; Paulson, Nelson et al. 2001; Sheiman and Mastromatteo 2003).

Wie auch bei anderen Verfahren können bei der Ultraschall-gesteuerten Thrombininjektion Komplikationen auftreten. Dies ist bei ca. 0-4% der Patienten der Fall. Zur besseren Veranschaulichung sind in **Tabelle 8** die möglichen Komplikationen dargestellt (Kang, Labropoulos et al. 2000; La Perna, Olin et al. 2000; Lennox, Delis et al. 2000; Owen, Haslam et al. 2000; Matson, Morgan et al. 2001; Mohler, Mitchell et al. 2001; Paulson, Nelson et al. 2001; Friedman, Pellerito et al. 2002; Khoury, Rebecca et al. 2002; Weinmann, Chayen et al. 2002). Die häufigste Komplikation ist das Auftreten von distalen Embolien. Hierbei bleiben kleine Embolien durch die physiologischen Lysemechanismen des Körpers meist asymptomatisch und bedürfen keiner Intervention (Paulson, Nelson et al. 2001). Arterielle Thrombosen sind eine gefürchtete Komplikation der UGTI. Die betroffenen Patienten klagen nach Injektion des Thrombins über starke, ischämiebedingte Schmerzen in der betroffenen Extremität. Bei Palpation des betroffenen Beines fallen die fehlenden Fußpulse sowie Kühle und Blässe auf. Wenn nicht innerhalb kürzester Zeit der Blutfluss wieder hergestellt wird, besteht die Gefahr des Zelluntergangs bis zum vollständigen Verlust des Beines.

Kurz et al. beschreibt einen Fall, bei dem nach der Thrombininjektion in ein Pseudoaneurysma eine venöse Thrombose auftrat. Mögliche Erklärungen hierfür sind entweder eine übersehene arteriovenöse Fistel oder eine versehentliche Injektion von Thrombin in die in unmittelbarer Nähe liegende Vene (Kurz, Jungius et al. 2003).

Nach jeder perkutanen Injektion besteht die Gefahr einer Infektion, bei der es auch zu einem Abszess kommen kann. Dies würde für eine Ruptur des Aneurysmas prädisponieren.

Tabelle 8: Komplikationen der Ultraschall-gesteuerten Thrombininjektion

<ul style="list-style-type: none">• Arterielle Thrombose
<ul style="list-style-type: none">• Distale Embolie
<ul style="list-style-type: none">• Anaphylaxie
<ul style="list-style-type: none">• Generalisierte Urtikaria
<ul style="list-style-type: none">• Lokales Erythem
<ul style="list-style-type: none">• Infektion
<ul style="list-style-type: none">• Abszess
<ul style="list-style-type: none">• Ruptur
<ul style="list-style-type: none">• Venöse Thrombose

(Pope and Johnston 2000; Sheldon, Oglevie et al. 2000; Forbes and Millward 2001; Paulson, Nelson et al. 2001; Khoury, Rebecca et al. 2002; Stawicki and Hoey 2007; Ohlow, Secknus et al. 2008)

Trotz der guten Ergebnisse für die Behandlung von Pseudoaneurysmata mit der Ultraschall-gesteuerten Thrombininjektion ist sie in einigen Fällen nicht die Methode der ersten Wahl. Kontraindikationen gelten, wenn eine lokale oder distale Ischämie, eine Infektion der Aneurysmahöhle oder eine stattgehabte allergische Reaktion auf Thrombin in der Krankengeschichte des Patienten vorliegen (Saad, Saad et al. 2005). Sollte nicht ein Pseudoaneurysma, sondern eine arteriovenöse Fistel diagnostiziert worden sein, ist die Thrombininjektion wegen der Gefahr der venösen Thrombose ebenfalls kontraindiziert (Hanson, Atri et al. 2008). In diesen Situationen muss ggf. chirurgisch behandelt werden.

Derzeit sind etliche kleinere Studien über die Ultraschall-gesteuerte Thrombininjektion zur Behandlung von Pseudoaneurysmata der Leiste in der Literatur zu finden, in denen der Primärerfolg als sehr gut beschrieben wird (zwischen 89-100%). (Brophy et al, 2000; Hughes et al, 2000; Kang et al, 2000; Lennox et al, 2000) Zum Zeitpunkt des Beginns der vorliegenden Studie 2003 war erst eine Studie mit größerer Patientenzahl beschrieben und weniger systematische Untersuchungen zu finden. (Krüger et al, 2005)

1.6 Thrombin

1.6.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Thrombin, das hier als Medikament im Verhältnis zur physiologischen Thrombinkonzentration im Blut in hohen Dosen appliziert wird, unterstützt die letzte Phase der Thrombozytenaggregation. Das in der Lösung enthaltene Thrombin wandelt Fibrinogen in monomeres Fibrin um, welches durch Anlagerungen zu aggregiertem Fibrin wird. Dieses ist zunächst noch in Harnstoff löslich, weswegen Thrombin zusätzlich den Faktor XIII aktiviert. Mit Hilfe des Kalziumchlorids wird Faktor XIII zu Faktor XIIIa, also zu einem aktivierten Faktor, welcher das aggregierte Fibrin in polymeres, harnstoffunlösliches Fibrin umbaut. Thrombin, Fibrin und Faktor XIII haben außerdem eine stimulierende Wirkung auf die Fibroblasten, die eine große Rolle bei der Wundheilung des beschädigten Gefäßes bilden. Zum einen wird durch Proteolyse und Phagozytose das Fibrinnetz abgebaut, zum anderen wird das in der Lösung enthaltene Plasminogen in Plasmin umgebaut, wodurch das Fibrin lysiert wird. Dieser Vorgang kann bei jeder Wundheilung beobachtet werden (Kemkes-Matthes et al., 2001).

1.6.2 Anwendungsgebiete

Die Verwendung von Thrombin zur Behandlung von iatrogenen Pseudoaneurysmata ist bisher noch nicht zugelassen, weswegen die in unsere Studie eingeschlossenen Patienten jeweils vor der Untersuchung eingehend aufgeklärt wurden und eine Einverständniserklärung unterschrieben haben (sog. *off-label use*).

In erster Linie hat das in unserer Studie verwendete Thrombin aus dem Set Tissucol-Kit Immuno seine Hauptanwendungsgebiete in der Chirurgie zur Gewebeverklebung, Blutstillung oder Wundbehandlung (Baxter AG, Tissucol-Kit Immuno Fachinformation, 2008).

2. Fragestellung

In dieser retrospektiven Studie wurden der Primär- und der Langzeiterfolg von Patienten untersucht, die nach einer Koronarangiographie und/oder perkutanen koronaren Intervention ein Pseudoaneurysma entwickelt hatten und mit einer Ultraschall-gesteuerten Thrombininjektion behandelt worden waren. Weiterhin wurde mit einem Fragebogen evaluiert, bei wie vielen Patienten langfristig mit dieser Therapiemöglichkeit ein gutes klinisches Ergebnis erzielt werden konnte. In einer multivariaten Analyse wurden Risikofaktoren, die für eine Entstehung von PsA verantwortlich sind, überprüft und nach Faktoren gesucht, die den Primärerfolg negativ beeinflussten und Komplikationen verursachten.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In die vorgelegte Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die am Klinikum Großhadern innerhalb von 4,5 Jahren (Februar 2003 bis August 2007) nach einer Koronarangiographie mit Punktion einer Arterie ein Pseudoaneurysma entwickelt hatten und dieses mittels Ultraschall-gesteuerter Thrombininjektion behandelt worden war.

Für jeden Patienten wurde zum Zeitpunkt der Intervention ein Interventionsprotokoll angelegt, auf dem in prospektiver Weise folgende Parameter erfasst wurden: Name, Geburtsdatum, Interventionsdatum, Pseudoaneurysmaausmaße, injizierte Thrombindosis und primärer Therapieerfolg. Anhand dieser Interventionsprotokolle wurden alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten erfasst. Um die Langzeitergebnisse der UGTI zu erfassen, wurde ein standardisierter Fragebogen entwickelt, der jedem Patienten einige Zeit nach erfolgter Thrombininjektion zugeschickt wurde. Mit diesem Fragebogen wurden damalige und aktuelle Beschwerden ermittelt und neu aufgetretene eventuelle Komplikationen und Ereignisse dokumentiert. (s. 7. Anhang)

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, durch retrospektive Analyse der klinischen Daten der Patienten verschiedene klinische Einflussfaktoren für das Auftreten von Pseudoaneurysmata und Rezidiven nach UGTI und deren Größe und Erfolg der Verklebung zu erkennen. Dies wurde durch ausführliche Analyse der entsprechenden Patientenakten und Erfassung der unter Kapitel 3.4. genannten Parameter erreicht. Alle gesammelten Daten wurden in einer Tabelle (Excel-basiert) zusammengetragen und mit den unter Kapitel 3.6. genannten statistischen Methoden ausgewertet.

3.2 Ultraschall-gesteuerte Thrombininjektion (UGTI)

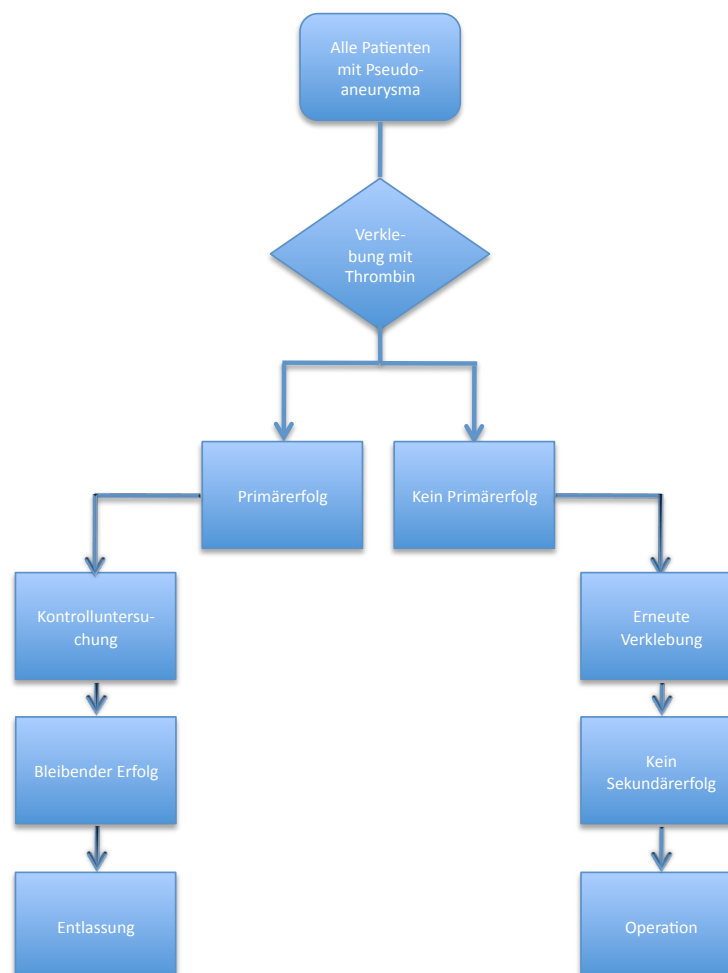
Mit dem Ultraschallsystem CV 70 (Siemens Medizintechnik, Erlangen) und einem 10 MHz-Gefäßschallkopf (Linear array Schallkopf L 10-5, Siemens Medizintechnik, Erlangen) wurde das Pseudoaneurysma aufgesucht. Die volumetrische Größenbestimmung erfolgte durch die Multiplikation von Länge x Höhe x Breite x 0,5.

Für die UGTI wurde die Leiste großflächig desinfiziert. Zur Herstellung des geeigneten Medikamentes wurden aus der Durchstechflasche der Kalziumchloridlösung 2 ml mit einer Spritze mit beliebiger Nadel entnommen und in die Durchstechflasche Thrombin S lyophilisiert 500 IE aus dem Sortiment Tissucol-Kit Immuno (Baxter, Unterschleißheim) injiziert und somit miteinander vermischt. Nach einer Einwirkzeit des Desinfektionsmittels von mindestens zwei Minuten wurde mit einer Injektionskanüle das Pseudoaneurysma unter sonographischer Sicht punktiert und das Thrombin Aneurysmahals-fern in den Aneurysmasack injiziert, bis sonographisch kein Blutfluss/Pulsation mehr sichtbar war. Wegen der sehr unterschiedlichen Pseudoaneurysmavolumina konnten die Thrombindosen sehr verschieden ausfallen. Als Primärerfolg wurden die Thrombininjektionen gewertet, die direkt nach einmaligem Versuch erfolgreich waren. Kam es zum Rezidiv, wurden diese Patienten zu den primären Therapieversagern gezählt und mit einer erneuten UGTI behandelt.

Nach dieser Behandlung bestand für die Patienten 24 Stunden absolute Bettruhe. Prophylaktische Antibiotikagaben (z. B. Ampicillin/Combactam, Augmentan® 2,2g i.v.) wurden bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Intervention und erneut nach 6 Stunden verabreicht.

Die überwiegende Anzahl der Patienten (199) wurde zur Überprüfung des Primärerfolges nach 3 Tagen, spätestens vor Entlassung, mittels Ultraschall nachuntersucht. Dabei wurden zuerst die A. und V. femoralis, außerdem noch die Bifurkation der A. femoralis in die A. profunda femoris und A. femoralis superficialis duplexsonographisch dargestellt. Mögliche, neu entstandene Fistelbildung zwischen Vene und Arterie konnten so ausgeschlossen werden. Bei einem Pseudoaneurysmarezidiv wurde die UGTI wiederholt. War bei dieser erneuten UGTI ein vollständiges Sistieren des arteriellen Zuflusses in die Pseudoaneurysmahöhle zu erreichen, so wurde dies als Sekundärerfolg gewertet. War auch dadurch keine erfolgreiche Pseudoaneurysmaausschaltung möglich, wurde das Pseudoaneurysma schließlich einer chirurgischen Versorgung zugeführt.

Flowchart 1: Darstellung des Ablaufes der Behandlung von Pseudoaneurysmata im Klinikum Großhadern



3.3 TISSUCOL-Kit Immuno

3.3.1 Zusammensetzung

Tissucol-Kit Immuno 1,0 von Baxter, Unterschleißheim, besteht aus 4 verschiedenen Komponenten: Eine Durchstechflasche Kleberproteinkonzentrat (80-120 mg Humanplasmaproteinkonzentrat, 70-110 mg Fibrinogen, 2-9 g Plasmafibronectin, 10-50 IE Blutgerinnungsfaktor XIII), eine Durchstechflasche 1 ml Aprotininlösung (3000K IE), eine Durchstechflasche (55-75 mg Trockensubstanz) Thrombin S lyophilisiert (500 IE Thrombin human), eine Durchstechflasche (55-75 mg Trockensubstanz) Thrombin L lyophilisiert (4IE Thrombin human), eine Durchstechflasche 1 ml Kalziumchloridlösung mit 5,88 mg Kalziumchlorid x 2 H₂O. Zur Herstellung der Thrombinlösung in der vorliegenden Studie wurden nur Thrombin S lyophilisiert 500 IE und die Kalziumchloridlösung verwendet.

Zur UGTI wurden aus der Durchstechflasche der Kalziumchloridlösung die 2 ml mit einer Spritze und beliebiger Nadel entnommen und in die Durchstechflasche mit lyophilisiertem humanem Thrombin S 500 IE injiziert. Die zu injizierende erforderliche Dosis richtete sich nach der Größe des Pseudoaneurysmavolumens. (Baxter AG, Tissucol-Kit Immuno Fachinformation, 2008)

3.4 Klinische und Interventionsdaten

3.4.1 Patientendaten und Laborparameter der Patienten zum Herzkatheterzeitpunkt

Um die gesundheitliche Verfassung der Patienten vor, während und nach dem Herzkatheterdatum genauer betrachten zu können und dadurch Rückschlüsse auf Primärerfolg und Langzeiterfolg der Thrombininjektion schließen zu können, wurden zusätzlich Patienten-

und Labordaten aus den Krankenakten erfasst. Alle Patienten erhielten einen Fragebogen per Post und wurden telefonisch kontaktiert.

Zur statistischen Analyse wurden folgende Patientencharakteristika zusammengetragen: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Herzkatheterdatum, Datum der UGTI, Komorbiditäten sowie Begleitmedikation. Außerdem wurden Laborparameter vom Zeitpunkt vor der Herzkatheteruntersuchung und zum Zeitpunkt der UGTI des Pseudoaneurysmas bezüglich Blutbildveränderungen, Gerinnungsveränderungen, Blutdruck, Einnahme von Heparin, Marcumar, Tirofiban und Clopidogrel erhoben. Weiterhin wurden Gerinnungsparameter (INR, PTT und Thrombozytenzahl) und die Antikoagulanteneinnahme erfasst, da diese einen Einfluss auf die Entstehung von Pseudoaneurysmata haben können (Schneider, Malisius et al. 2008). Als möglichen Indikator einer Pseudoaneurysmaentstehung wurde das Vorliegen eines eventuellen, Hb-wirksamen Blutverlustes durch die Koronarangiographie untersucht. Dieser Blutverlust wurde durch Vergleich des Hämoglobinwertes vor der Koronarangiographie und zum Zeitpunkt der UGTI bei gleichzeitigem Fehlen sonstiger Blutungsursachen (wie z.B. einer gastrointestinalen Blutung) errechnet. Weiterhin wurden als Zeichen einer Entzündung der CRP-Wert erfasst.

Die Blutdruckwerte der Patienten wurden aufgrund des bekannten, fördernden Einflusses von hypertensiven Phasen auf die Pseudoaneurysmaentstehung, und somit möglicherweise auch auf die Erfolgsrate der UGTI, dokumentiert (Morgan and Belli 2003). Es wurden interventionelle und diagnostische Herzkatheter getrennt erfasst, weil Interventionen in vielen Studien zuvor als Risikofaktor für das Auftreten von Pseudoaneurysmata der Leiste beschrieben worden waren (Katzenschlager, Ugurluoglu et al. 1995; Morgan and Belli 2003). In einigen Fällen war die Patientenakte nicht zugänglich, weswegen die Patienten auch telefonisch kontaktiert wurden.

3.4.2 Parameter der Patienten zum Zeitpunkt der Ultraschall-gesteuerten Thrombininjektion

Zum Zeitpunkt der UGTI wurden Pseudoaneurysma-Größe und Thrombindosis erfasst, und mögliche Einflüsse hierdurch analysiert. Der Primärerfolg oder Misserfolg der UGTI wurde mit Hilfe des dokumentierten primären Sonographieergebnisses und der Anzahl der hierzu notwendigen Thrombininjektionen während der UGTI erfasst. Als Primärerfolg wurde ein vollständiges Sistieren des arteriellen Flusses in die Pseudoaneurysmahöhle während der UGTI definiert. Zudem wurden die Zeiten und das Ergebnis der postinterventiellen sonographischen Nachuntersuchungen, wovon bei der Mehrzahl der Patienten mindestens eine vor Entlassung durchgeführt wurde, beschrieben. Als Sekundärerfolg wurde ein vollständiges Sistieren des arteriellen Flusses in die Pseudoaneurysmahöhle bei allen – auch durch eine wiederholte UGTI - erfolgreich behandelten Fällen bezeichnet.

3.4.3 Ermittlung des langfristigen Verlaufs mit einem standardisierten Fragebogen

An jeden Patienten wurde ein standardisierter Fragebogen verschickt (siehe Fragebogen im Anhang). Mit einfach gestellten Fragen, die jeweils durch Ankreuzen mit ja oder nein beantwortet werden konnten, wurden Komplikationen oder Anzeichen für Rezidive im Rahmen eines Follow-ups dokumentiert. Auf der ersten Seite wurden Name, Adresse, Telefonnummer, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht und das Datum der Koronarangiographie erfasst.

Die Fragen umfassten subjektive Beschwerden (Sensibilitätsstörungen, Hämatom, Schmerzen, Paresen), Anzahl der Tage, nach denen die Beschwerden aufgetreten waren, ob nach der UGTI noch Schmerzen bestanden oder neu aufgetreten waren und insbesondere nach Komplikationen wie Thrombosen, Lungenembolien und Beinarterienverschlüsse. Um die Schwere der neu aufgetretenen Beschwerden nach der UGTI einschätzen zu können, wurde

die Frage nach einem durch diese Behandlung bedingten, eventuell angeschlossenen Krankenhausaufenthalt, dessen Dauer, den gestellten Diagnosen, und den durchgeführten Untersuchungen gestellt. Krankenhausaufenthalte einiger weniger Patienten konnten mit einer weiteren Nachuntersuchung verbunden werden, bei der mittels Dopplersonographie noch einmal die punktierte Leiste überprüft wurde.

Waren im Fragebogen keine schwerwiegenden subjektiven oder klinisch fassbaren Beschwerden angegeben worden, welche auf einen Misserfolg oder Komplikationen hinwiesen, wurden diese den Langzeiterfolgen zugeordnet. Als Misserfolg wurde ein sonographisch dokumentiertes PsA-Rezidiv, ein primäres Versagen der UGTI oder ein notwendiger Abbruch der Thrombininjektion während der Prozedur gewertet.

3.5 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe einer Excel-Tabelle für Windows Vista (Microsoft, Redmond, WA, USA) gesammelt. Berechnungen wurden mit SPSS Statistics 17.0 für Windows (IBM, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Es wurde eine deskriptive Datenanalyse von Alter, Geschlechtsaufteilung, Body-Mass-Indexen, den jeweiligen Antibiotikaeinnahme, Laborwerten, Pseudoaneurysmagröße, Thrombindosis, Anzahl der Thrombininjektionen und Zeitraum zwischen der Koronarangiographie/PCI und der UGTI, Medikamenteneinnahmen und anderen zum Klinikaufenthalt gemessenen Werten der jeweiligen Patienten durchgeführt (sog. Basischarakteristika). Weiterhin wurden die Häufigkeiten der Antikoagulanteneinnahmen, der Patienten mit Adipositas, der Interventionen und von hypertonen Blutdruckwerten berechnet.

Die quantitativen Daten, die mit Primärerfolg, Langzeiterfolg oder Komplikationen verglichen werden sollten, wurden zuerst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf

Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Variablen wurden mittels Student t-Test analysiert. Bei signifikanter Abweichung von der Normalverteilung fand der nonparametrische Mann-Whitney-U-Test Verwendung. Sollte die Signifikanz von Unterschieden zwischen zwei unabhängigen qualitativen Gruppen bestimmt werden, wurde der Vierfelder-Chi²-Test für mehrdimensionale Daten benutzt. Zusammenhänge zwischen rein numerischen Daten wurden mit der Pearsons Korrelation untersucht. Zusätzlich wurde eine Multi-Variate-Analyse von allen Daten in Bezug auf den Primärerfolg durchgeführt. Eine statistische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Fehlers 1. Art von kleiner 5% wurde als statistisch signifikant gewertet (* $p < 0,05$). Bei einer Wahrscheinlichkeit von kleiner 0,1% wurde das Ergebnis als hoch signifikant gewertet (** $p < 0,001$). Die Auswertung der Arbeit erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenpopulation

In der Medizinischen Klinik I des Klinikums Großhadern der Ludwig Maximilians-Universität waren von Februar 2003 bis August 2007 21.766 Herzkatheteruntersuchungen mit insgesamt 5.604 perkutanen koronaren Interventionen vorgenommen worden. Über diesen Zeitraum von 4,5 Jahren war bei 229 Patienten ein PsA aufgetreten, die in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden. Fünf dieser 229 Patienten entwickelten auf beiden Leisten ein PsA, wobei bei drei Patienten während der gleichen Koronarangiographie beide Leisten punktiert und bei zwei Patienten zwei Koronarangiographien durchgeführt worden waren. Vier von ihnen hatten auf jeder Leistenseite ein Pseudoaneurysma. Insgesamt waren 234 Pseudoaneurysmata aufgetreten. Nach interventionellen Eingriffen traten in 1,6 % PsA auf, nach diagnostischen Katheteruntersuchungen in 0.9%.

Siebenundneunzig Frauen und 132 Männer wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen, deren Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der UGTI $69 \pm 11,6$ Jahre betrug. Die jüngste Frau war 25, der älteste Mann 91 Jahre alt. Der durchschnittliche BMI lag bei 27 ± 5 . Der schwerste Patient war eine Frau mit einem BMI von 45. Dreiundsechzig Prozent der beteiligten Patienten wiesen einen BMI > 25 auf.

Tabelle 9: Basischarakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt der diagnostischen oder interventionellen Katheteruntersuchungen

	männlich	weiblich	Gesamt
Patienten	132	97	229
Patienten mit 2 Pseudoaneurysmata	3	2	5
Anzahl der Pseudoaneurysmata	135	99	234
Alter zum Zeitpunkt UGTI (Jahre) Mittelwert \pm SD (Spannbreite)	67 \pm 11,3 (32-91)	70 \pm 11,9 (25-89)	69 \pm 11,6 (25-91)
BMI Mittelwert \pm SD (Spannbreite)	27 \pm 4,2 (18-40)	26 \pm 5 (17-45)	27 \pm 5 (17-45)
INR vor HK Mittelwert \pm SD	1,2 \pm 0,2	1,2 \pm 0,3	1,2 \pm 0,2
PTT vor HK [s] Mittelwert \pm SD	44 \pm 25	44 \pm 29	44 \pm 27
Thrombozyten vor HK [G/l] Mittelwert \pm SD	215 \pm 70	233 \pm 64	223 \pm 68
Hb vor HK [g/dl] Mittelwert \pm SD	13,9 \pm 1,7	12,9 \pm 1,6	13,5 \pm 1,7
CRP vor HK [mg/dl] Mittelwert \pm SD	1,4 \pm 2,1	1,0 \pm 1,7	1,2 \pm 2,0
RR vor HK [mmHg] Mittelwert \pm SD	150/83 \pm 23/13	145/80 \pm 24/14	148/82 \pm 24/13
RR max [mmHg] Mittelwert \pm SD	178/90 \pm 188/12	159/89 \pm 23/10	170/90 \pm 144/11

Tabelle 10: Basischarakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt der UGTI

	männlich	Weiblich	gesamt
Patienten	132	97	229
Patienten mit 2 Pseudoaneurysmata	3	2	5
Anzahl der Pseudoaneurysmata	135	99	234
Alter zum Zeitpunkt UGTI (Jahre) Mittelwert \pm SD (Spannbreite)	67 \pm 11,3 (32-91)	70 \pm 11,9 (25-89)	69 \pm 11,6 (25-91)
BMI Mittelwert \pm SD (Spannbreite)	27 \pm 4,2 (18-40)	26 \pm 5 (17-45)	27 \pm 5 (17-45)
INR zu UGTI Mittelwert \pm SD	1,2 \pm 0,1	1,2 \pm 0,2	1,2 \pm 0,2
PTT zu UGTI [s] Mittelwert \pm SD	37 \pm 7	39 \pm 17	38 \pm 12
Thrombozyten zu UGTI [G/l] Mittelwert \pm SD	226 \pm 82	227 \pm 61	226 \pm 74
Hb zu UGTI [g/dl] Mittelwert \pm SD	12,8 1,8	11,7 1,7	12,3 1,8
Hb diff [g/dl] Mittelwert \pm SD	1,1 \pm 1,1	1,3 \pm 1,1	1,2 \pm 1,1
CRP zu UGTI [mg/dl] Mittelwert \pm SD	2,6 \pm 3,0	2,4 \pm 3,6	2,5 \pm 3,2
RR zu UGTI [mmHg] Mittelwert \pm SD	139/78 \pm 20/10	136/76 \pm 20/9	138/77 \pm 20/9
RR max [mmHg] Mittelwert \pm SD	178/90 \pm 188/12	159/89 \pm 23/10	170/90 \pm 144/11

Zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung lag der Mittelwert des INR-Wertes bei 1,2 \pm 0,2, des PTT-Wertes bei 44,1 s \pm 26,5, der Thrombozytenzahl bei 223 G/l \pm 67,9 und des CRP-Wertes bei 1,2 mg/dl \pm 2. Zum Zeitpunkt der UGTI wurden durchschnittlich 1,2 \pm 0,2

für den INR-Wert, $38 \text{ s} \pm 12,3$ für den PTT-Wert, $226 \text{ G/l} \pm 74$ für die Thrombozyten und $2,5 \text{ g/dl} \pm 3,2$ für den CRP-Wert gemessen. Außerdem waren während des Klinikaufenthaltes der Patienten die maximalen CRP-Werte dokumentiert worden. Die Mittelwerte hierfür lagen bei $3,0 \text{ mg/dl} \pm 3,9$. Der mittlere Hämoglobinwert wurde zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung mit $13,5 \text{ g/dl} \pm 1,7$ und zum Zeitpunkt der UGTI mit $12,3 \text{ g/dl} \pm 1,8$ gemessen. Mithin betrug der mittlere Blutverlust, den die Patienten im Zeitraum zwischen der Koronarangiographie und der UGTI erlitten hatten, $1,2 \text{ g/dl} \pm 1$.

Die Blutdrucke zum Zeitpunkt der Koronarangiographie und der UGTI lagen im Mittel bei $148/82 \pm 24/13 \text{ mmHg}$, bzw. $138/77 \pm 20/9 \text{ mmHg}$. Im gesamten Klinikaufenthaltszeitraum wurde $170/90 \pm 144/11 \text{ mmHg}$ als durchschnittlicher maximaler Wert dokumentiert. Vierundfünfzig % der Patienten hatten vor der Koronarangiographie einen systolischen Blutdruck $>140 \text{ mmHg}$ und 14 % einen diastolischen $>90 \text{ mmHg}$. Zum Zeitpunkt der UGTI wiesen 33 % der Patienten einen systolischen Blutdruckwert $>140 \text{ mmHg}$ und 4 % einen diastolischen $>90 \text{ mmHg}$ auf. Während des gesamten Klinikaufenthaltes wurden bei 77 % der Patienten systolische Werte $>140 \text{ mmHg}$ und diastolische $>90 \text{ mmHg}$ gemessen.

Zweiundzwanzig Prozent der Patienten hatten bis kurz vor Aufnahme in der Klinik Marcumar eingenommen, 15 % hatten Heparin, 20 % Clopidogrel und 5 % Tirofiban erhalten. Fast alle Patienten mit Clopidogrel- oder Tirofiban-Behandlung standen gleichzeitig unter ASS (99%). Von den Patienten mit Heparintherapie wurde ebenfalls ein großer Teil gleichzeitig mit ASS therapiert. Zum Zeitpunkt der UGTI hatten 0,5 % Marcumar, 61 % Heparin, 38 % Clopidogrel und 4 % Tirofiban verabreicht bekommen. Die Gabe von Antikoagulationen führte weder zum Zeitpunkt der Katheteruntersuchung noch zum Zeitpunkt der UGTI zu einer relevanten Abweichung der Mittelwerte der hämostaseologischen Parameter. INR, PTT und Thrombozyten lagen bei beiden Zeitpunkten im Wesentlichen im Normbereich.

Bei 33,8 % (76/225) der Patienten war eine perkutane Koronarintervention durchgeführt worden, wobei bei 32 % (72/225) der Patienten ein Stent implantiert worden war. Bei 3,6 % (8/225) der Patienten war eine Katheterablation durchgeführt worden, bei 0,4 % (1/225) Patienten ein PFO-Verschluss, bei 0,4 % (1/225) eine PTA der Nierenarterie, bei 0,4 % (1/225) eine Valvuloplastie.

Tabelle 11: Patienten mit Antikoagulationseinnahme *

	männlich	Weiblich	gesamt
Marcumareinnahme vor HK (%)	12	10	22
Marcumareinnahme zu Dg (%)	0	5	5
Heparineinnahme vor HK (%)	10	5	15
Heparineinnahme zu Dg (%)	37	24	61
Clopidogreleinnahme vor HK (%)	12	8	20
Clopidogreleinnahme zu Dg (%)	24	14	38
Tirofibaneinnahme vor HK (%)	3	1	4
Tirofibaneinnahme zu Dg (%)	3	2	5

* 99% der Patienten mit Clopidogrel- und Tirofibantherapie und fast alle mit Heparintherapie erhielten gleichzeitig ASS.

4.2 Ultraschall-gesteuerte Thrombininjektion (Primärerfolg und Behandlung der Therapieversager)

Das durchschnittliche PsA-Volumen betrug bei Frauen $5 \pm 7,6$ ml, bei Männern $7 \pm 14,9$ ml, bei der Gesamtpopulation $6 \pm 12,3$ ml. Die größte Höhle wurde bei einem männlichen Patienten mit 162 ml gemessen. Die Thrombininjektionen wurden im Mittel 5 Tage und maximal 153 Tage nach der Koronarangiographie durchgeführt. Durchschnittlich wurden $587 \text{ IE} \pm 354$ Thrombin injiziert.

Bei 88 % der Aneurysmata (206/234) war die erste UGTI erfolgreich, bei 12 % (28/234) war mehr als eine UGTI notwendig. Im Durchschnitt mussten $1,4 \pm 0,4$ Injektionen appliziert werden. Bei 199 Patienten (85 %) war vor Entlassung eine sonographische Kontrolle des PsA durchgeführt worden. Der durchschnittliche zeitliche Abstand zwischen initialer UGTI und Ultraschalluntersuchung vor Entlassung betrug 3 ± 9 Tage.

Alle primären Therapieversager (28/28) waren mittels Ultraschall nachuntersucht worden. Bei zwei primären Therapieversagern (2/28, 7 %) hatte sich das Pseudoaneurysma ohne weitere Thrombininjektion spontan verschlossen. Bei 19 Patienten (19/28, 68 %) konnte ein endgültiges Sistieren des Blutflusses im PsA mit einer weiteren Injektion erreicht werden. In 3 Fällen war erst nach mehreren UGTI-Behandlungen (einmal 3, zweimal 4 Therapien) kein Blutfluss mehr nachweisbar (3/28, 11 %). Einer von diesen mehrfach UGTI-Therapierten wies eine Polycythämia vera auf. Der zweite Patient, bei dem die gleiche Anzahl an Thrombininjektionen nötig war, wies keine bekannte Blutkrankheit auf.

Bei 4 Patienten (4/28, 14 %) blieb die UGTI nachhaltig erfolglos. Diese wurden operativ behandelt. Bei zwei dieser Patienten wurde schon nach einer UGTI die Indikation zur Operation gestellt. Einer der beiden hatte bei der Injektion über Parästhesien im Bein geklagt, weswegen die Untersuchung abgebrochen worden war. Da beim zweiten Patienten der Stichkanal zum Aneurysma zu breit gewesen war, hatte man sich auch hier nach nur einer

erfolglosen UGTI zur Operation entschlossen. Bei den anderen beiden Therapieversagern entschloss man sich nach zwei erfolglosen UGTI zur Operation, da die Patienten dies wünschten.

Insgesamt zeigte die sonographische Nachuntersuchung einen Sekundärerfolg bei 195/199 nachuntersuchte Patienten (98 %). Bei 35 Patienten waren vor Entlassung keine Ultraschallkontrolle durchgeführt worden, hierbei handelte es sich in der Regel um Patienten mit einem klinisch regelrechten Leistenbefund (keine Schmerzen, kein Strömungsgeräusch), so dass von ärztlicher Seite von einem persistierenden Erfolg ausgegangen wurde.

Tabelle 12: Primär-, Sekundär- und Langzeiterfolg der UGTI sowie Charakteristika der PsA und der notwendigen Injektionstherapie

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Primärerfolg (%)	86 (116/135)	91 (90/99)	88 (206/234)
Sekundärerfolg (%)*	97 (111/115)	100 (84/84)	98 (195/199)
Langzeiterfolg (%)**	97 (114/118)	100 (79/79)	98 (193/197)
Pseudoaneurysmagröße (ml) Mittelwert ± SD (Spannbreite)	7 ± 14,9 (0,1-162)	5 ± 7,6 (0,05-63)	6 ± 12,3 (0,05-162)
Thrombindosis (IU) Mittelwert ± SD (Spannbreite)	568 ± 335,6 (100-2000)	614 ± 378,7 (100-2000)	587 ± 354,1 (100-2000)
Tage von HK bis UGTI Mittelwert ± SD (Spannbreite)	6 ± 13,5 (0-153)	5 ± 3,9 (0-20)	5 ± 10,6 (0-153)
Anzahl der Thrombininjektionen Mittelwert ± SD (Spannbreite)	1 ± 0,5 (1-4)	1 ± 0,3 (1-3)	1 ± 0,4 (1-4)

* Bei 199 Patienten (85 %) war vor Entlassung eine sonographische Kontrolle des PsA durchgeführt worden, alle primären Therapieversager konnten nachuntersucht werden.

** 197 Patienten (83 %) hatten den Verlaufsbeobachtungsbogen zurückgeschickt und konnten ausgewertet werden.

Diagramm 1: Primär- und Langzeiterfolg sowie kurzfristiger sonographischer Erfolg vor Entlassung

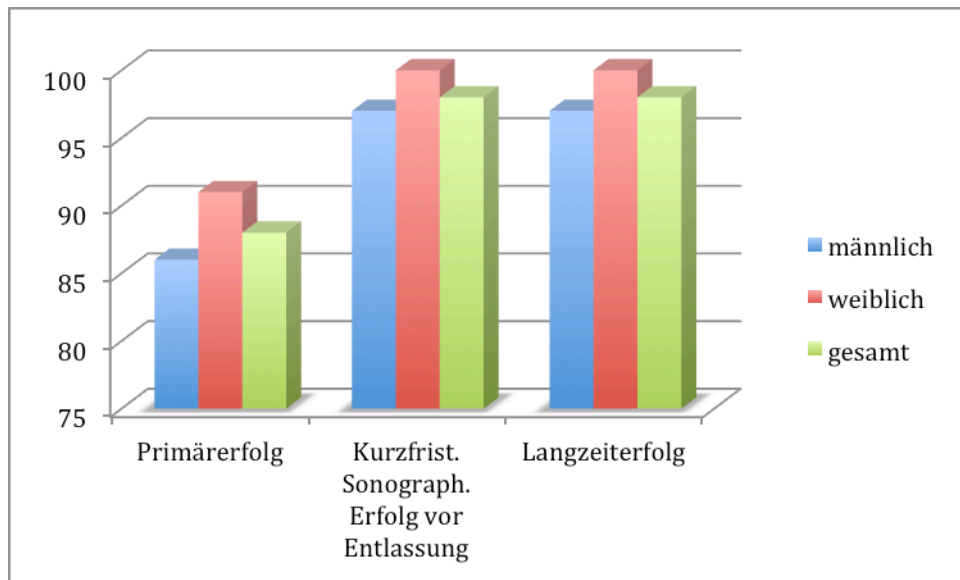
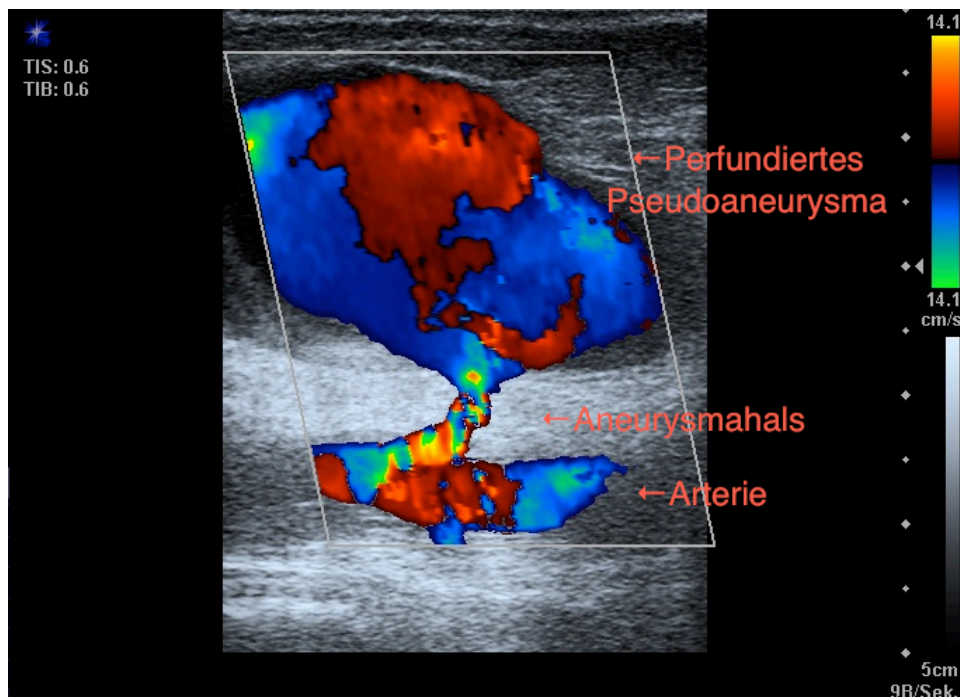
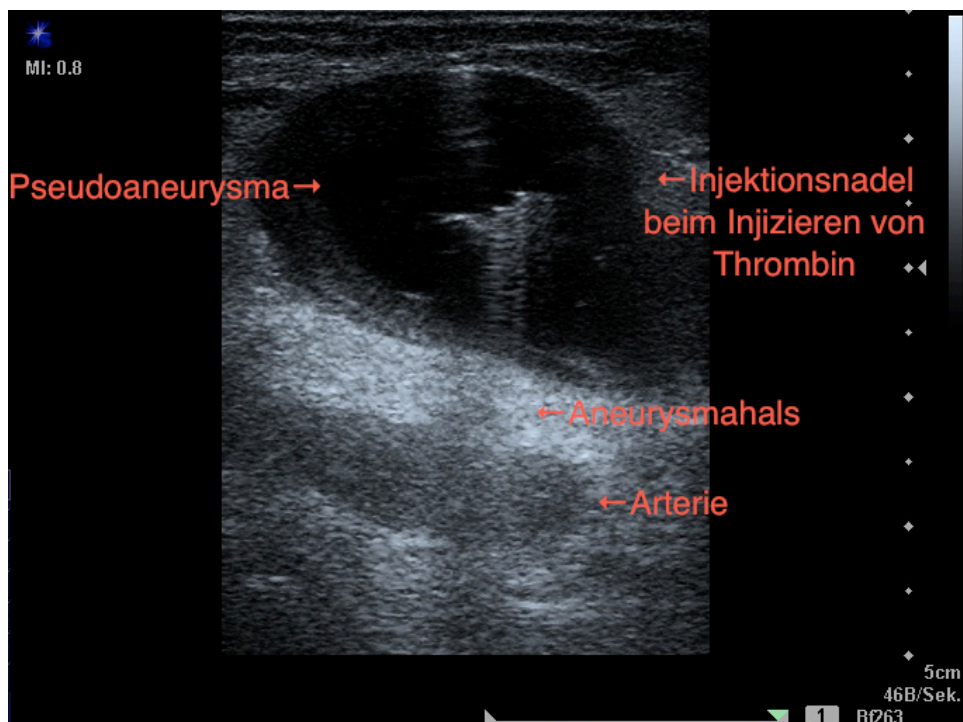


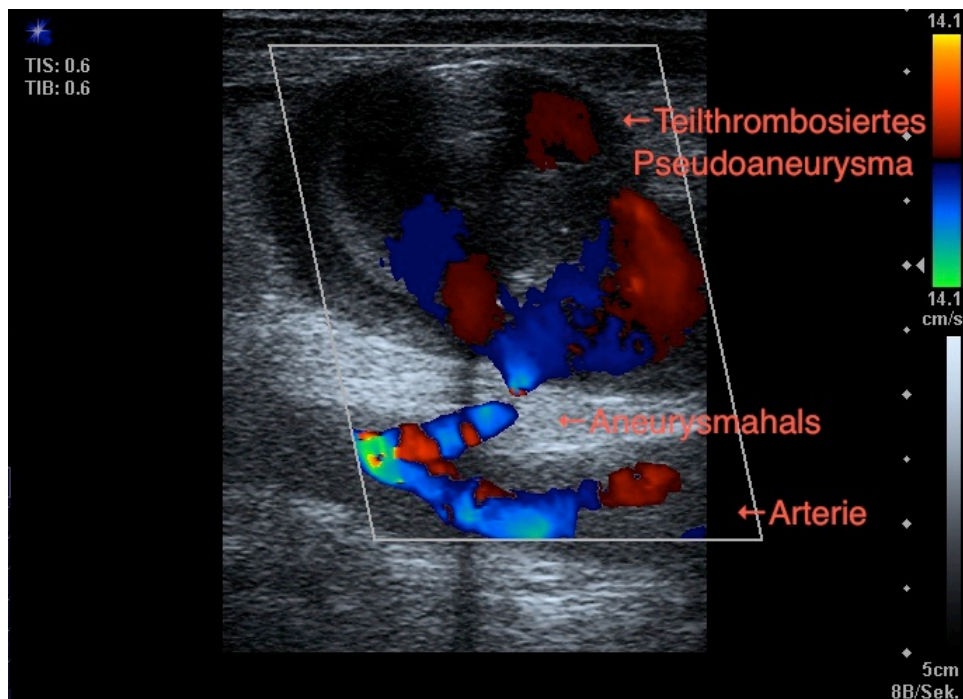
Bild 5 a-d: Ultraschalldokumentationen der Ultraschall gesteuerten Thrombininjektion bei einem exemplarischen Studienpatienten



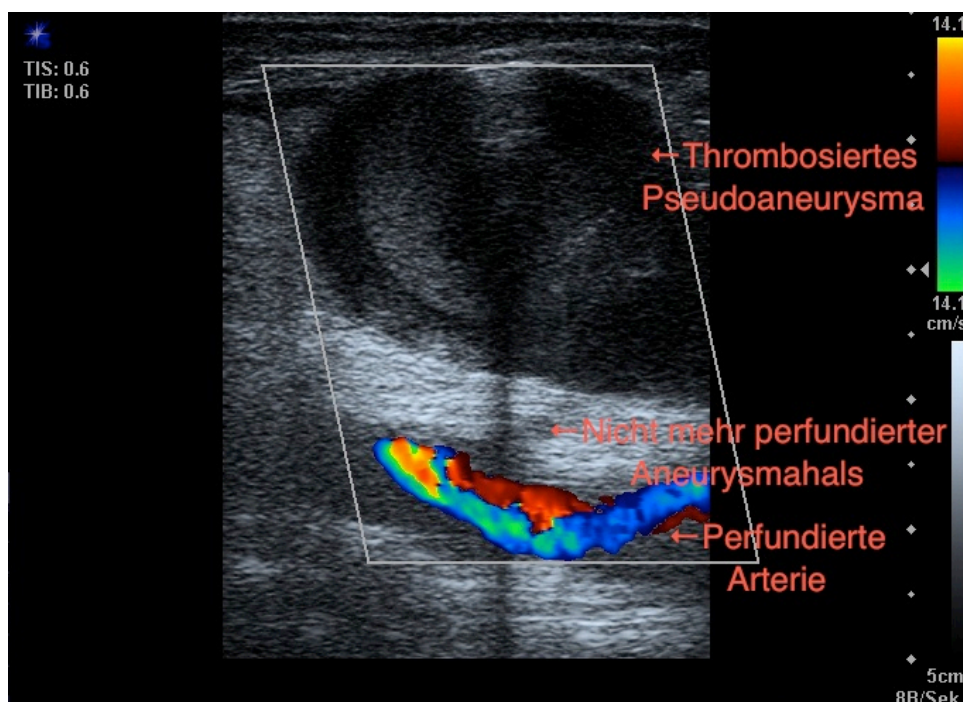
5a) Perfundiertes Pseudoaneurysma mit Aneurysmahals und Arterie



5b) Ultraschall gesteuerte Thrombininjektion. Die Injektionsnadel, durch die das Thrombin in das PsA eingespritzt wird, ist gut sichtbar.



5c) Teilperfundiertes Pseudoaneuysma nach Thrombininjektion. Der Stichkanal ist noch deutlich nachweisbar.



5d) Vollständig thrombosierte Pseudoaneurysma nach Thrombininjektion ohne Perfusion über Aneurysmahals. Die darunter liegende A. femoralis superficialis zeigt eine regelrechte Perfusion.

4.3 Antibiotikagabe

Vierundneunzig Prozent der Patienten erhielten nach UGTI intravenöse Antibiotika, 4 % der Patienten waren nicht antibiotisch behandelt worden, bei 2 % waren keine Daten ermittelbar. Es wurden überwiegend Breitspektrum-Penicilline eingesetzt. Zweiundsiebzig % wurden mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelt, 16% mit Piperacillin/Tazobactam, 2% mit Amoxicillin und 4% mit Clindamycin, Vancomycin, Clarithromycin, Cefuroxim oder Ciprofloxacin.

Tabelle 13: Antibiotikagabe und –art

	(%)
Anzahl der Patienten	94
Amoxicillin und Clavulansäure	74
Piperacillin und Tacobactam	16
Cefuroxim Ciprofloxacin Clarithromycin Clindamycin Vancomycin	4
n/a	6

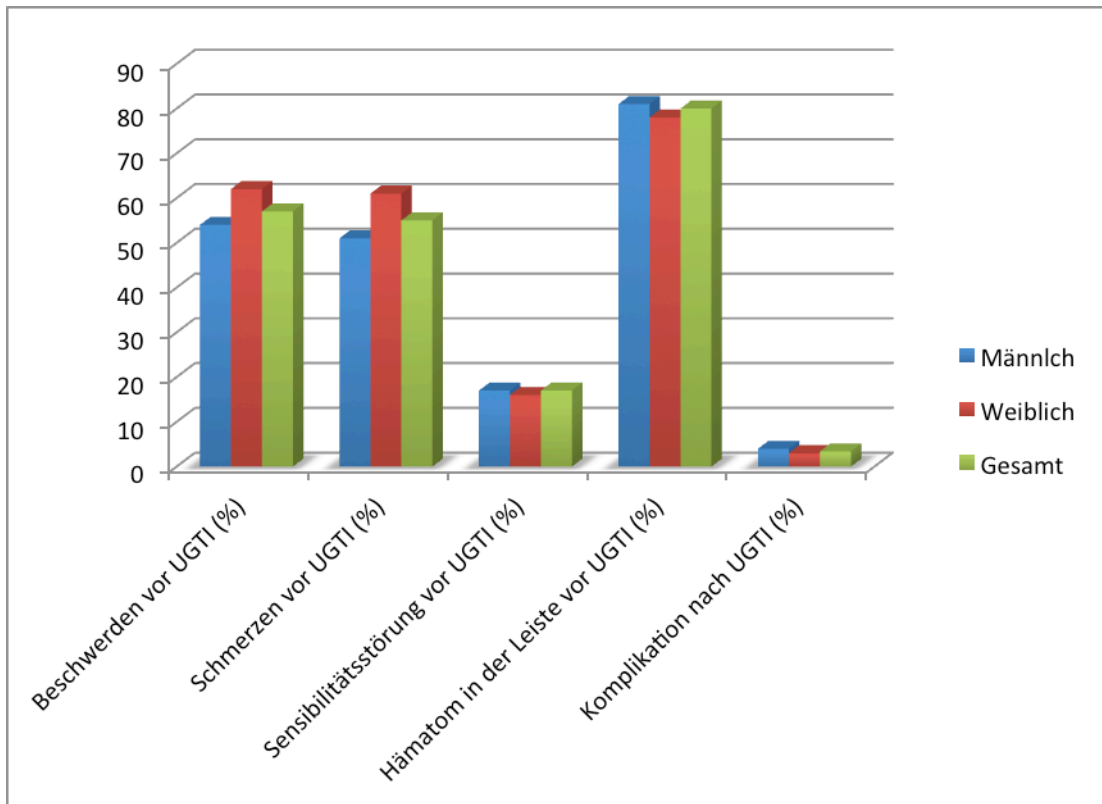
4.4 Langfristiges Follow-up

Der allen Patienten zugesandte Langzeitbeobachtungs-Fragebogen wurde von 83% (197/234) der Patienten zurückgeschickt. Insgesamt war bei allen 197 Patienten der Langzeiterfolg beurteilbar. Der Zeitraum zwischen Thrombininjektion und dem Datum, an dem der beantwortete Bogen vom Patienten zurückgeschickt worden ist, lag im Durchschnitt bei 501 ± 408 (5-1308) Tagen. Bei 98% (193/197) der Patienten traten keine langfristigen lokalen

Einschränkungen oder Probleme auf der Seite der behandelten Leiste auf. Bei keinem weiteren Patienten musste eine operative Therapie eines Pseudoaneurysma-Rezidivs durchgeführt werden.

Siebenundfünfzig Prozent der Patienten gaben an, im Zeitraum zwischen Koronarangiographie und UGTI Beschwerden gehabt zu haben: 55% hatten Schmerzen, 17% Sensibilitätsstörungen und 80% hatten ein Hämatom in der Leiste bemerkt. Keiner der Patienten berichtete über eine weitere Behandlung des PsA nach Entlassung aus der Klinik. Nach der Thrombininjektion traten bei 8 Patienten (3,4%) Komplikationen auf, welche bei allen den stationären Aufenthalt verlängerte. Insgesamt waren bei 2 Patienten venöse Thrombosen im weiteren Verlauf diagnostiziert worden. Eine Patientin mit neu diagnostizierter schwerer koronarer Dreifäßerkrankung verstarb während einer geplanten koronaren Bypassoperation. Hier war eine UGTI einige Tage vor der Operation notwendig geworden. Eine andere Patientin gab während der Injektion von Thrombin Parästhesien in der betroffenen Extremität an, weswegen die Behandlung wegen des Verdachtes auf eine arterielle Thrombose abgebrochen wurde. Der Verdacht konnte bei einer folgenden Angiographie nicht bestätigt werden, dennoch wurde das Pseudoaneurysma chirurgisch versorgt. Wundheilungsstörungen traten bei 2 Patienten auf; Lungenembolien wurden bei zwei Patienten nach der UGTI diagnostiziert.

Diagramm 2: Darstellung der im Fragebogen erfassten Beschwerden



4.5 Multi-Variate Analyse

Anhand der Multi-Variaten-Analyse wurden Zusammenhänge bestimmter Faktoren untereinander und deren Einfluss auf den Primärerfolg untersucht. Bei 167 Patienten konnte aufgrund vollständiger Werte eine Multivariate Analyse durchgeführt werden.

Für Geschlecht, Alter, BMI, Pseudoaneurysmavolumen, Thrombindosis, INR, PTT, Thrombozyten, Marcumar-, Heparin-, Clopidogreleinnahme, Schleusengröße, Hb, CRP und Blutdruck ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($P > 0,05$). Diese Variablen hatten somit keinen Einfluss auf den Primärerfolg. Patienten, die vor ihrer Koronarangiographie Tirofiban erhalten hatten, entwickelten signifikant häufiger Rezidive ($P = 0,013$). Siehe Diagramm 3, Tabelle 14.

Diagramm 3: Primärerfolg und Antikoagulation

(Marcumar vor HK, Heparin vor HK, Clopidogrel vor HK, Tirofiban vor HK)

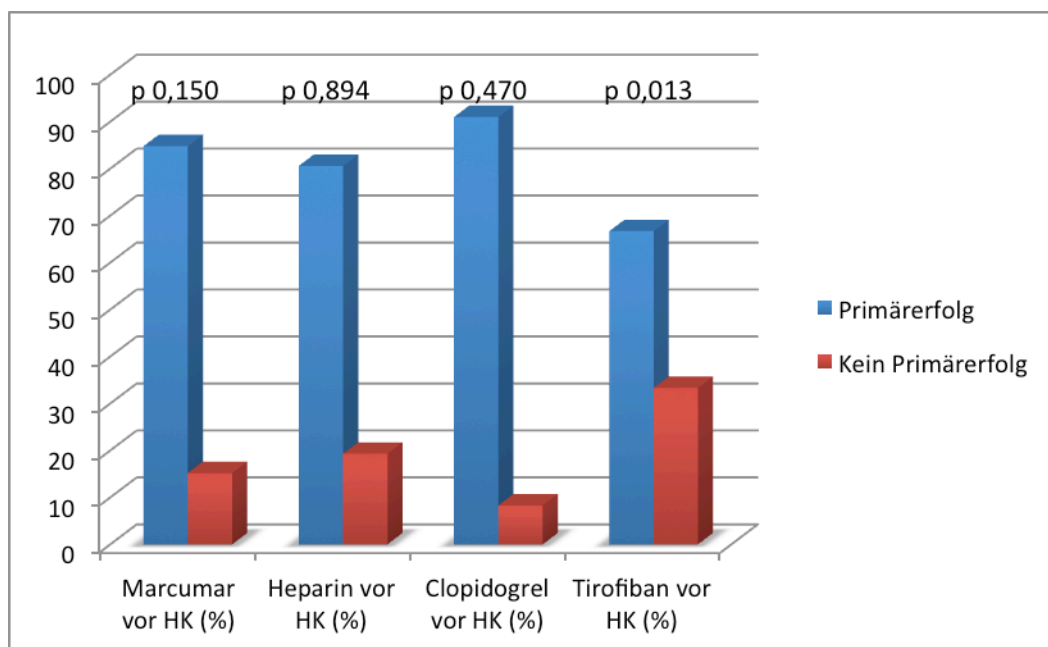


Tabelle 14: Multivariate Analyse: Outcome und Primärerfolg (n=167 Patienten)

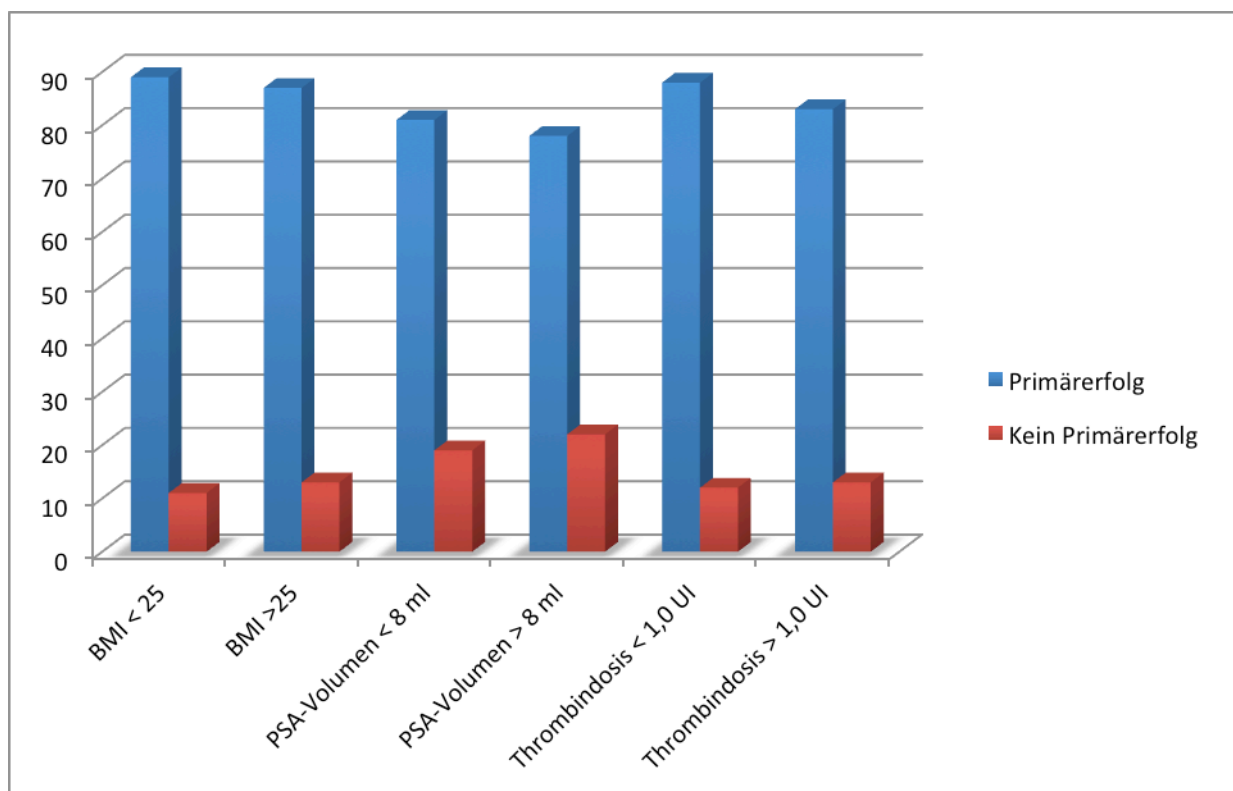
	Primärerfolg		P Value
	Ja	Nein	
BMI	27,0 ± 4,7	27,0 ± 4,1	0,746
Geschlecht männlich	85,9 % (116/135)	14,1 % (19/135)	0,215
weiblich	90,9 % (90/99)	9,0 % (9/99)	
Marcumar vor HK	84,8 % (38/46)	15,2 % (7/46)	0,150
Marcumar zu UGTI	100 % (1/1)	0 % (0/1)	1,000
Heparin vor HK	80,6 % (25/31)	19,3 % (6/31)	0,894
Heparin zu UGTI	73,7 % (56/76)	26,3 % (20/76)	0,164
Clopidogrel vor HK	91 % (41/45)	8,9 % (4/45)	0,470
Clopidogrel zu UGTI	91,7 % (77/84)	8,3 % (7/84)	0,883
Tirofiban vor Hk	66,7 % (8/12)	33,3 % (4/12)	0,013
Tirofiban zu UGTI	77,8 % (7/9)	22,2 % (2/9)	0,826
PTCA	90,7 % (68/75)	9,3 % (7/75)	0,976
Stent	89,7 % (61/68)	10,3 % (7/68)	0,214
PsA-Volumen ml	5,83 ± 12,3 (0,5-162,0)	8,13 ± 12,8 (0,5-63,0)	0,154
Thrombindosis ml	0,6 ± 0,4 (0,1-2,0)	0,7 ± 0,4 (0,1-1,8)	0,194

Weiterhin wurden die möglichen Zusammenhänge von adipösen Patienten (BMI >25), großen Pseudoaneurysmahöhlen (> 8 ml) und hohen Thrombindosen (>1,0 ml) auf den Primärerfolg mittels dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Es ergaben sich keine signifikanten Werte, somit konnte die Nullhypothese nicht widerlegt werden und die Variablen hatten keinen Einfluss auf den Primärerfolg. Siehe **Tabelle 15**.

Tabelle 15: Adipositas, große Pseudoaneuysmahöhlen, hohe Thrombindosen als Einflussfaktoren auf den Primärerfolg

Primärerfolg			
	Ja	Nein	Chi-Quadrat nach Pearson (Signifikanz)
BMI			
< 25	48/54	6/54	0,69
>25	118/136	18/136	
Pseudoaneurysmahöhle			
< 8 ml	160/197	37/197	0,67
>8 ml	21/27	6/27	
Thrombindosis			
< 1,0 ml	148/168	20/168	0,39
>1,0 ml	40/48	28/216	

Diagramm 4: Primärerfolg verglichen mit BMI (P Value 0,746), PSA-Volumen (P Value 0,154) , Thrombindosis (P Value 0,194)



Es wurde weiterhin eine Analyse mittels Chi-Quadrat-Test mit bestimmten Faktoren durchgeführt, die ggf. Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen hatten. In die Analyse mit eingeschlossen wurden mögliche Einflüsse von adipösen Patienten (BMI >25), großen Pseudoaneurysmahöhlen (> 8 ml), hohe Thrombindosen (>1,0 ml) und eine erhöhte Anzahl der Thrombininjektionen (> 1,0). Das Geschlecht war kein Einflussfaktor auf das Auftreten von Komplikationen. Siehe **Tabelle 16**.

Tabelle 16: Adipositas, große Pseudoaneuysmahöhlen, hohe Thrombindosen, Anzahl der Thrombininjektionen und Geschlecht als Einflussfaktoren auf aufgetretene Komplikationen

Komplikation			Chi-Quadrat nach Pearson (Signifikanz)
Ja	Nein		
BMI			
< 25	2/45	43/45	0,75
>25	4/118	114/118	
Pseudoaneurysmahöhle			
< 8 ml	7/147	140/147	0,16
>8 ml	0/40	40/40	
Thrombindosis			
< 1,0 ml	3/137	134/137	0,13
>1,0 ml	3/43	40/45	
Anzahl der Thrombin- Injektionen			
≤ 1 Injektion	7/174	167/174	0,36
> 1 Injektion	0/20	20/20	
Geschlecht			
männlich	3/118	115/118	0,32
weiblich	4/76	72/76	

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit mit dem Thema Sicherheit und Effizienz der Ultraschall-gesteuerten Thrombininjektion zur Behandlung von Pseudoaneurysmata der Femoralarterien ist mit 234 eingeschlossenen Patienten die viertgrößte bisher veröffentlichte Studie. Die Arbeit ist die weltweit größte systematische Untersuchung zur Verwendung von humanem Thrombin bei UGTI zur Therapie von iatrogen entstandenen Pseudoaneurysmata. Verglichen mit anderen großen Studien (Schneider 2008, 274 Patienten; Krüger 2005, 240 Patienten; Hofmann 2007, 595 Patienten) konnte mit 98 % ein sehr guter Langzeiterfolg und mit 88 % ein guter Primärerfolg erzielt werden.

Tabelle 17: Vergleich der größten in der Literatur beschriebenen UGTI-Studien

	Schneider et al 2008	Gürel et al 2012	Krüger et al 2005	Hofman et al 2007	Wick 2014
Patientenzahl (n)	274	55	240	595	229
Primärerfolg (%)	97	89	94	89	88
Langzeiterfolg (%)	97	96	99	99	98
Komplikationen (%)	0	0	1,3	1,5	3,4
Thrombinursprung	Rinder	Human	Rinder	Rinder/Human	Human
ASS/Clopidogrel (%)	Mehrheit	n/a	66	53	99
Marcumar (%)	19	n/a	45	5,4	22
Tirofiban (%)	77	n/a	x	x	5
Mittleres PsA Volumen (ml)	8,4	20,3	4,7	3,2	6,0
Mittlere Thrombindosis (IE)	450	478	425	400	587

In **Tabelle 18** sind einige weitere Ergebnisse von Studien zur UGTI aufgelistet. Alle Studien zusammen ergeben einen durchschnittlichen Primärerfolg von 92 % und einen Langzeiterfolg von 98 %.

Tabelle 18: Übersicht der Primär- und Langzeiterfolge bei der UGTI einiger Studien

	Patientenzahl (N)	Primärerfolg (%)	Langzeiterfolg (%)	Komplikationsrate (%)
Brophy et al 2000	15	100	100	0
Hughes et al 2000	9	89	100	x
Kang et al 2000	74	100	100	1
La Perna et al 2000	70	73	94	1
Lennox et al 2000	30	100	100	0
Morrison et al 2000	39	100	100	x
Paulson et al 2000	40	100	98	x
Pezzullo et al 2000	23	96	97	x
Sievert et al 2000	29	100	100	x
Elford et al 2002	14	86	100	x
Krüger et al 2005	240	94	99	1,3
Freund et al 2007	76	83	99	x
Hofmann et al 2007	595	89	96	2
Schneider et al 2008	274	97	98	0
Kaushal et al 2011	34	?	97	0
Gürel et al 2012	55	89	96	0
Wick 2014	229	88	98	3,4

Bei näherer Betrachtung dieser Studien fällt auf, dass die Definition eines Primärerfolges unterschiedlich ist. Gürel et al. beschreibt den Primärerfolg in seiner Studie mit 89 %. Hier wurde jede UGTI als Primärerfolg gewertet, welche nach ein bis zwei Injektionen erfolgreich

gewesen war. In der vorliegenden Studie wurde die Definition des Primärerfolges strenger gefasst. Es wurde nur die UGTI als primärer Erfolg gewertet, bei der nach nur einer Injektion keine Perfusion in der Aneurysmahöhle mehr nachgewiesen werden konnte. Unter Verwendung der Definition dieser Studie läge der Primärerfolg in der Studie von Gürel et al. bei lediglich 69 %. (Gürel et al. 2012)

Wie oben beschrieben, benötigten zwei der Patienten aus unserer Studie insgesamt vier Injektionen, wovon einer an einer Polycythämia vera litt, die möglicherweise für die multiple Anzahl der Versuche verantwortlich sein könnte und somit auch die Primärerfolgsrate beeinflusst haben könnte. Bei der Polycythämia vera ist die Zahl der Thrombozyten stark erhöht, aber funktionsgestört und es besteht eine vermehrte Blutungsneigung. (Böhm et al., 2009)

Mit 98% erzielten wir einen sehr guten Langzeiterfolg, ähnlich wie auch Krueger et al mit 99%. Der Follow-up zur Ermittlung des Sekundär- und des Langzeiterfolges bestand in unserer Studie aus den sonographischen Nachuntersuchungen der Leiste vor Entlassung sowie einem Fragebogen, welcher von uns einige Wochen nach Entlassung an die Patienten geschickt wurde. Bei der kurz vor Entlassung durchgeführten Dopplersonographie der Leiste wurde die Mehrzahl der Patienten (199 von 234 Patienten) nachkontrolliert. Unter diesen 199 nachuntersuchten Patienten befanden sich alle 28 primären Therapieversager. Insgesamt war bei 195/199 Patienten durch eine oder mehrere UGTI eine erfolgreiche Ausschaltung des PsA zu erzielen (Sekundärerfolgsrate 98 %), nur 4 Patienten mussten bei persistierendem, UGTI-therapierefraktärem PsA einer operativen Therapie zugeführt werden.

Eine systematische Nachuntersuchung aller Patienten im langfristigen Verlauf nach >3 Wochen war in der vorliegenden Studie nicht vorgesehen. Der Fragebogen erfasste i.W.

subjektive Beschwerden und stationäre Aufenthalte nach Entlassung aufgrund von Beschwerden in der Leiste, um bestmöglich Rezidive entdecken zu können. Weiterhin fragten wir auch nach objektivierbaren Komplikationen der Patienten. Hier ist es möglich, dass asymptomatische, sehr kleine Aneurysma-Rezidive durch Beschwerdefreiheit der Patienten nicht von diesen bemerkt worden sein können. Krueger et al haben in ihrer Studie einen Großteil der Patienten 5-7 Tage und 21-25 Tage nach der UGTI sonographisch nachuntersucht und konnten durch diese Methode ihren Langzeiterfolg eindrücklicher nachweisen. (Krueger et al 2005)

Gürel et al erzielten einen Langzeiterfolg von 96,4%. Zum Langzeiterfolg wurden aber auch die Patienten gezählt, bei denen nach mehreren Thrombininjektion weiterhin Perfusion in den Aneurysmata dokumentiert wurde. Diese Patienten erhielten dann eine Ultraschall gesteuerte Kompressionen der Pseudoaneurysmata. Insgesamt 2 der 55 Pseudoaneurysmata aus dieser Studie mussten dort letztlich chirurgisch versorgt werden.

Im weiteren Vergleich waren unsere durchschnittlichen Pseudoaneurysmavolumina, Thrombindosen und Plättchenhemmung vergleichbar mit den Ergebnissen der anderen Studien. Hofman et al gab bei seiner Studie eine Antikoagulationsrate mit 5,4% an, welche somit im Gegensatz zu unserer Studie mit 22% deutlich niedriger lag. Während Hofman et al. in seiner Studie eine Signifikanz von Antikoagulation mit gleichzeitiger Plättchenhemmung auf eine erhöhte Rezidivrate feststellte, konnte in der vorliegenden Arbeit analog denen von Schneider et al. und Krüger et al. kein negativer Zusammenhang von Antikoagulantien auf den Langzeiterfolg nachgewiesen werden. (Hofman et al, 2007; Schneider et al, 2008; Kruger, Zahringer et al. 2003)

In diesen Studien wurde auch der Effekt von ASS auf den Langzeiterfolg untersucht. Da in meiner Studie jedoch fast alle Patienten (99%) mit Clopidogrel-, Heparin- oder

Tirofibanbehandlung gleichzeitig eine ASS-Therapie erhalten hatten, erlaubt die vorliegende Arbeit keine Rückschlüsse zum Einfluss von ASS auf das Entstehen von Rezidiven nach der UGTI.

Die gleichzeitige Behandlung mit Tirofiban vor der Koronarangiographie oder Intervention führte zu einer signifikant erhöhten Rezidivrate der UGTI. Dieser Zusammenhang wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Tirofiban ist ein starker Thrombozytenaggregationshemmer und wird zur Behandlung von akuten Koronarsyndromen eingesetzt. Es hemmt den Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor, mit dem sich die Thrombozyten im ersten Schritt der zellulären Blutgerinnung an den Von-Willebrand-Faktor binden. (MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Fachinformation, Aggrastat Infusionslösung, 2002) Thrombin soll die zweite Phase der zellulären Blutgerinnung unterstützen. Tirofiban beeinflusst möglicherweise den Primärerfolg der UGTI durch die Inhibition der ersten Phase der zellulären Blutgerinnung und Thrombin so in der zweiten Phase der Hämostase nicht mehr richtig wirken kann. Marcumar und Heparin haben diesen Einfluss auf die zelluläre Blutgerinnung nicht und können die Wirkung von Thrombin nicht beeinträchtigen. (Kemkes-Matthes et al., 2001) Arnold et al fanden sogar heraus, dass Tirofiban eine medikamenteninduzierte Thrombozytopenie verursachen kann. Diesen Zusammenhang konnte ich während meiner Studie nicht herstellen, allerdings war das Tirofiban-therapierte Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit sehr klein. (Arnold et al., 2013)

Tirofiban beeinflusste den Primärerfolg zum Zeitpunkt der UGTI nicht signifikant. Allerdings lag hier der Primärerfolg auch nur bei 77,8% und somit niedriger als bei anderen Antikoagulantien wie Marcumar, Heparin oder Clopidogrel. Es ist anzunehmen, dass aufgrund der geringen Patientenzahl (5%), die mit Tirofiban therapiert worden war, hier kein signifikanter Unterschied auftrat.

Nach der Ultraschall-gesteuerten Thrombininjektion können verschiedene Komplikationen auftreten. Diese beinhalten das Auftreten einer arteriellen Thrombose, arteriellen Embolie, venösen Thrombose, allergischen Reaktion auf Bestandteile der Thrombinlösung und eines spritzeninduzierten Weichgewebsinfekts, der als Abszess (sog. Spritzenabszess) bis zur Aneurysmaruptur führen kann. Im Untersuchungszeitraum unserer Studie wurden bei 3,4% der Patienten Komplikationen dokumentiert. Verglichen mit anderen Studien lag die Komplikationsrate in der vorliegenden Studie geringfügig höher. Bei Gürel et al. beinhalteten die Ausschlusskriterien auch schnell wachsende Pseudoaneurysmata, klinisch instabile Patienten, und Neuropathien. Diese aufgezählten Kriterien waren in meiner Studie nicht von vorne herein ein Ausschlusskriterium, denn z.B. ein klinisch instabiler Patient konnte von einer UGTI im Gegensatz zu einer chirurgischen Intervention profitieren.

Die Komplikationen in unserer Studie bestanden aus zwei venösen Thrombosen, einer arteriellen Thrombose, zwei Lungenembolien, einem akuten Koronarsyndrom und zwei Wundheilungsstörungen, welche alle zu einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes führten. Zwei Patienten entwickelten 2, bzw. 3 Tage nach der Thrombininjektion eine venöse Thrombose. In beiden Fällen ist die UGTI als alleinige Ursache für die Thrombose nicht mit vollständiger Sicherheit anzunehmen. Bei einem der Patienten war beispielsweise schon bei Diagnosestellung und noch vor Thrombininjektion bemerkt worden, dass der Aneurysmasack die danebenliegende Vene komprimierte. Obwohl zu diesem Zeitpunkt eine venöse Thrombose sonografisch nicht diagnostiziert wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass das mit UGTI thrombosierte Aneurysma den reduzierten Blutfluss in der Vene noch mehr beeinträchtigte und daher eine Thrombose mit verursachte. Bei einer weiteren Patientin wurde im Behandlungsverlauf der Verdacht auf eine arterielle Thrombose gestellt. Sie klagte während der Injektion von Thrombin über Schmerzen im Fuß, weswegen die Injektion abgebrochen wurde. Bei einer nachfolgenden Angiographie konnte allerdings eine

hämodynamisch relevante arterielle Embolie ausgeschlossen werden. Es wäre jedoch möglich, dass durch die Thrombininjektion kleinere Embolien in die Gefäßperipherie stattgefunden und diese zum Zeitpunkt der Angiographie nicht mehr nachweisbar waren. Aufgrund des geäußerten Verdachts auf eine arterielle Embolie wurde das Pseudoaneurysma dieser Patientin chirurgisch versorgt.

Publizierte Ursachen für arterielle Embolien nach UGTI umfassen hohe Dosen von injiziertem Thrombin und ein breiter Aneurysmahals, durch den das Thrombin aus dem Aneurysma schnell in die Arterie gelangen kann. (Lennox, Griffin et al. 1998; Forbes and Millward 2001) In der Studie von Luedde et al. wurden die Pseudoaneurysmata bei der Behandlung mittels Injektion von Thrombin ausgeschlossen, deren Aneurysmahals größer als 8 mm war. Sie wollten damit einer arteriellen Thrombose vorbeugen. (Luedde, Krumdsorf et al. 2007) Middleton et al. beschreibt die Möglichkeit, dass arterielle Thrombosen dadurch entstehen, dass sich die Spitze der Nadel bei der Injektion des Thrombins zu nah am Aneurysmahals befand. Dadurch konnte Thrombin direkt in die Arterie gelangen und eine Thrombose auslösen. (Middleton, Dasyam et al. 2005) Im Unterschied zu den vorher genannten Studien wurden in der vorliegenden Arbeit alle Thrombininjektionen unter kontinuierlicher visueller Ultraschallkontrolle durchgeführt, so dass eine arterielle Embolie durch zu nahes Injizieren von Thrombin am Aneurysmahals ausgeschlossen werden konnte.

Zur Verhinderung arterieller Embolien benutzten Owen et al. und Matson et al. zu der perkutanen Thrombininjektion zusätzlich noch einen Ballon, den sie intraarteriell mit einem Ballonkatheter über die kontralaterale Femoralarterie bis zum Hals des Pseudoaneurysmas vorschoben, dort platzierten, inflatierten und somit durch eine Okklusion des Aneurysmahalses mit dem Ballonkatheter einer Embolie vorbeugten. Nach Persistieren der Pulsation wurde Thrombin in das Pseudoaneurysma, das zuvor sonographisch lokalisiert

worden war, injiziert. (Owen, Haslam et al. 2000; Matson, Morgan et al. 2001) Die perkutane Thrombininjektion mit Ballon wurde wieder verlassen, da sie eine zweite Punktion der Arterie notwendig machte und während der 15 Minuten der Insufflation eine distale Ischämie mit Schmerzen verursachte. (Elford, Burrell et al. 1999)

Eine unserer Patientinnen entwickelte einen Tag nach der UGTI ein akutes Koronarsyndrom und musste sich einer Bypassoperation unterziehen, während der sie verstarb. Ein Zusammenhang mit der UGTI erscheint sehr unwahrscheinlich. Viel wahrscheinlicher ist, dass die Patienten einen Reinfarkt erlitten hatte, der eventuell durch eine frühe Stentthrombose ausgelöst wurde.

Anaphylaktische Reaktionen traten bei unseren Patienten nicht auf. Aus der Literatur geht hervor, dass anaphylaktische Reaktionen fast ausschließlich nach Injektion von Rinderthrombin auftreten. In der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich humanes Thrombin verwendet. (Pope and Johnston 2000) (Vazquez, Reus et al. 2005) Bei der Gabe von Thrombin insgesamt, ob humanes oder bovines, besteht ein minimales Restrisiko für Infektionen auch bisher noch unbekannter Erreger, weswegen wohl die Behandlung mit autologem Thrombin die risikoärmste Version wäre. (Engelke, Quarmby et al. 2002) Es wurde für keinen der in unserer Studie mit eingeschlossenen Patienten eine solche Übertragung dokumentiert.

Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen Pseudoaneurysmagröße und Thrombindosis. Kang et al beschrieb 1998, dass nach der Injektion von Thrombin in große Pseudoaneurysmata häufiger Rezidive auftraten und auch eine Abhängigkeit zwischen der Thrombindosis und Rezidivrate bestand. Die vorliegende Arbeit konnte klar nachweisen, dass weder bei Patienten mit großen Pseudoaneurysmata (Volumina > 8 ml) noch bei solchen, bei

denen Thrombindosen >1,0 ml verwendet wurden, häufiger Rezidive auftraten. Hier bestätigt die vorliegende Arbeit andere, kleinere Arbeiten (Kang SS, Labropoulos N, Mansour A, et al 2000), (Mohler ER, Mitchell ME, Carpenter JP, et al 2001)

Auch Adipositas und arterielle Hypertonie zählen zu den Risikofaktoren für das Entstehen eines Pseudoaneurysmas nach einer Koronarangiographie. (Katzenschlager, Ugurluoglu et al. 1995; Morgan and Belli 2003; Schneider, Malisius et al. 2008) In bisheriger Literatur sind Adipositas und arterielle Hypertonie als möglicher negativer Einflussfaktor auf den Primärerfolg nicht untersucht worden. Wir untersuchten diese Faktoren näher, unter der Vorstellung, dass eine arterielle Hypertonie die Perfusion in der Aneurysmahöhle verstärken könnte und die Adipositas mit der arteriellen Hypertonie vergesellschaftet ist. In der vorliegenden Arbeit wiesen 63 % der Patienten einen BMI über 25 auf und 77 % systolische Blutdruckwerte über 140 mmHg. In meiner statistischen Auswertung konnte gezeigt werden, dass weder das Vorliegen von Adipositas noch einer arteriellen Hypertonie mit einer geringeren UGTI-Primärerfolgsrate oder einer höheren PsA-Rezidivrate assoziiert waren.

Paulson et al verglich 2000 in einer Studie die Ultraschall gesteuerte Thrombininjektion mit der Ultraschall gesteuerten Kompression. Es zeigte sich, dass die Erfolgsrate der Patienten, denen Thrombin injiziert worden war, um einiges höher lag als bei denen, deren Pseudoaneurysmata komprimiert worden waren. (Paulson, Sheafor et al. 2000) In verschiedenen Studien war die Kompressionstherapie in 63-88 % erfolgreich gewesen. (Coley, Roberts et al. 1995; Paulson, Kliwer et al. 1995; Zahn, Thoma et al. 1997; Eisenberg, Paulson et al. 1999; Taylor, Rhee et al. 1999; Lange, Houe et al. 2001) Ein wesentlicher Faktor, der die Erfolgsquote negativ beeinflusste, war die Antikoagulation. Das Ergebnis der Behandlung der Pseudoaneurysmata mit der Thrombininjektion in unserer Studie war von solchen Faktoren nicht abhängig, welches sich an unserem Langzeiterfolg von 98% zeigte.

Zudem zeigt die Ultraschall-gesteuerte Kompression gegenüber der Thrombininjektion noch einige Nachteile. Während unsere Patienten während der Behandlung kaum Schmerzen angaben, beschrieben Elliott et al und Fellmeth et al, dass die Kompression von Pseudoaneurysmata für die Patienten oft so schmerzhaft war, dass sie sediert werden mussten. (Fellmeth, Roberts et al. 1991; Elliott and Kelly 1999) Ein anderer Faktor war der Zeitaufwand. Coley et al berechnete für die Kompression des Pseudoaneurysmas eine durchschnittliche Dauer von 44,3 Minuten. (Coley, Roberts et al. 1995) Für die Injektion von Thrombin wurden nicht mehr als 5 Minuten benötigt. Eine Kosteneinsparung durch die Thrombininjektion verglichen mit der Kompression beschrieb Weinmann et al. Dies kam dadurch zustande, dass Patienten mit kleinen Aneurysmata, die Thrombin injiziert bekommen hatten, am selben Tag entlassen werden konnten. Außerdem kann die Thrombininjektion auch ambulant durchgeführt werden. Patienten, bei denen die Kompression erfolglos geblieben war, mussten sich einer kostenintensiven Operation unterziehen, die zudem mit einem längeren Klinikaufenthalt verbunden war. (Weinmann, Chayen et al. 2002)

Die chirurgische Behandlung von Patienten mit PsA ist nicht nur mit höheren Kosten verbunden, sondern birgt gegenüber der Ultraschall gesteuerten Thrombininjektion noch andere Nachteile: Ein hoher Blutverlust könnte für einige Patienten mit einer eventuell schon reduzierten kardialen Reserve nicht tolerierbar sein. Weiterhin ist eine Operation immer mit einer ausgedehnten lokalen oder regionalen Anästhesie verbunden. Bei der UGTI wird keine Anästhesie benötigt. Das Infektionsrisiko ist bei der chirurgischen Therapie erhöht, der Klinikaufenthalt verlängert und die Patienten länger immobilisiert. (Kronzon 1997) Lumsden et al beschrieb in seiner Studie eine Komplikationsrate von 20 %. (Lumsden, Miller et al. 1994) In der vorliegenden Arbeit lag die Komplikationsrate mit 3,4 % deutlich darunter.

Nicht nur bei Pseudoaneurysmata der Femoralarterien ist die Ultraschall-gesteuerte Thrombininjektion erfolgreich in mehreren Studien beschrieben worden sondern auch bei anderen Arterien des menschlichen Körpers. In einer Studie von Sheiman et al. wird über die gelungene Behandlung von Pseudoaneurysmata der Brachialarterien mit der Thrombininjektion berichtet. (Sheiman, Brophy et al. 1999) Das gleiche positive Ergebnis stellte sich bei einer Studie von Elford et al. über eben diese Behandlungstechnik bei Axillalararterien heraus. (Elford, Burrell et al. 1999) Und sowohl Pseudoaneurysmata an Viszeralarterien, als auch solche an Arterien oberhalb des Ligamentum inguinale, deren Behandlung durch eine Kompressionstherapie kontraindiziert ist, können durch die Thrombininjektion behoben werden. (Paulson, Sheafor et al. 2000)

Die vorliegende Studie bestätigt, dass die Ultraschall-gesteuerte Thrombininjektion eine sichere, primär sehr erfolgreiche und komplikationsarme Behandlung von Pseudoaneurysmata nach arterieller Punktion der Femoralarterien ist. Sie kann mittlerweile als Goldstandard betrachtet werden.

6. Zusammenfassung

Das Pseudoaneurysma (PsA) nach arterieller Punktion ist eine der häufigsten Komplikationen, die nach einer Koronarangiographie oder perkutanen Koronarintervention vorkommen. In dieser retrospektiven Registerstudie wurden die Primärerfolge und Komplikationen von 229 Patienten (132 Männer, n=234 PsA), die mit einer Ultraschall-gesteuerten Thrombininjektion (UGTI) behandelt worden waren, untersucht und beeinflussende Faktoren ermittelt. 22 % der Patienten standen im Zeitraum der Injektion unter der Therapie mit einem Vitamin K-Antagonisten.

Das durchschnittliche PsA-Volumen betrug 6 ± 12 ml, die durchschnittliche Thrombindosis 587 ± 354 IE. Der Primärerfolg nach der ersten Injektion der UGTI betrug 88% (206/234). Zwölf % (28/234) waren primäre Therapieversager und benötigten mehr als eine Injektion. Die überwiegende Anzahl der Patienten (199) wurden zur Überprüfung des Primärerfolges nach 3 ± 9 Tagen mittels Ultraschall nachuntersucht. Durch weitere 1 bis 4 Thrombininjektionen konnte bei fast allen Patienten ein sekundärer Erfolg erzielt werden (insgesamt bei 195/199, 98 %). Lediglich bei 4 Patienten bestanden persistierend perfundierte PsA, welche erfolgreich operativ behandelt werden konnten. Zur Beurteilung des Langzeitverlaufes wurde ein Fragebogen erstellt und der langfristige Erfolg beurteilt. Der klinische Langzeiterfolg lag bei 98% der 197 langfristig nachverfolgbaren Patienten. Weder verschiedene Laborparameter, Adipositas, arterieller Blutdruck, Antikoagulanteneinnahme oder eine durchgeführte koronare Intervention beeinflussten den Primärerfolg signifikant. Die Verabreichung von Tirofiban unmittelbar vor dem koronaren Eingriff führte in der multivariaten Analyse zu einer signifikant niedrigeren Primärerfolgsrate (67%, $p=0.013$). Leichte Beschwerden im Rahmen der Hämatomabheilung wurden häufig berichtet (57%), schwere Komplikationen traten nur bei 8 Patienten auf (3,4%). Die Komplikationen bestanden aus venöser/arterieller Thrombose, Lungenembolie und Wundheilungsstörungen.

Eine Patientin verstarb im Rahmen einer im weiteren Verlauf durchgeführten koronaren Bypassoperation.

Schlussfolgerung: Die UGTI ist eine einfache, hocheffektive und sichere Methode zur Behandlung des PsA nach arterieller Punktion der Femoralarterie. Sie kann als Methode der Wahl betrachtet werden. Die Verwendung von Tirofiban führt zu einer verminderten Primärerfolgsrate, was die Bevorzugung des transradialen Zugangs gerade bei akuten Koronarsyndromen unterstützt.

7. Anhang

Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik und Poliklinik I – Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard Steinbeck

_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilians –
Universität _____
München _____

Herrn

Dr. med. Markus G. Engelmann
Medizinische Klinik I – Poliklinik
Klinikum Großhadern der LMU
81366 München

Fragebogen

„Ultraschallgesteuerte Thrombininjektion zur interventionellen Behandlung von Pseudoaneurysmata nach Femoralarterienpunktion“

Name:

Adresse:

Telefonnummer:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Größe:

Gewicht:

Datum des Herzkatheters:

Wir bitten um Beantwortung der nachfolgenden Fragen, soweit es Ihnen möglich/erinnerlich ist. Sollten Sie einige Fragen nicht beantworten können oder nicht verstehen, bitten wir um kurze Rückmeldung bei Frau cand. med. Dinorah Wick (0179-5293425) oder bei Herrn Dr. med. Engelmann (089/70950, Funk 1612).

Welcher Befund bestand an Ihrer Leiste nach der Herzkatheteruntersuchung bevor die Ultraschall-gesteuerte Injektionsbehandlung durchgeführt wurde?

Wieviele Tage nach dem Herzkatheter traten die Beschwerden/Nachblutung auf?

_____ Tage

Hatten Sie Schmerzen? Ja ☐ Nein ☐

Hatten Sie Gefühlsstörungen? Ja ☐ Nein ☐

Hatten Sie Lähmungen? Ja ☐ Nein ☐

Hatten Sie blaue Flecken? Ja ☐ Nein ☐

Waren Sie beim Gehen eingeschränkt?

Wenn ja, wie stark? _____

Traten nach Ihrer Ultraschall-gesteuerte Injektionsbehandlung im Klinikum Großhadern Komplikationen oder Probleme auf?

Hatten Sie noch Schmerzen? Ja ☐ Nein ☐

Traten Probleme auf? Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, wann? _____

Welche? (z. B. Thrombose, Lungenembolie, Beinarterienverschluss, Gefühlsstörungen, Lähmungen)

Hatten Sie nach Ihrer Ultraschall-gesteuerten Injektionsbehandlung noch anhaltende oder neuauftretende Beschwerden und wurden weiterhin behandelt?

Wenn ja, in welcher Klinik/Praxis? _____

Wie lange? _____

Was für Untersuchungen, bzw. Behandlungen wurden gemacht? _____

Hatten Sie seitdem einen Herzinfarkt? Ja ☐ Nein ☐

Hatten Sie seitdem eine Lungenembolie? Ja ☐ Nein ☐

Hatten Sie seitdem einen Gefäßverschluss am Bein? Ja ☐ Nein ☐
Wenn ja, welche Seite? links ☐ rechts ☐

Hatten Sie seitdem einen Beinvenenthrombose? Ja ☐ Nein ☐

Wurde bei Ihnen seitdem noch ein Herzkatheter gemacht? Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, wann? _____

In welcher Klinik? _____

Gab es dort Probleme bei der Leistenpunktion? Ja ☐ Nein ☐

Sonstiges/Bemerkungen _____

Sollten Sie bezüglich Ihrer weiteren Behandlung noch weitere Unterlagen (z. B. Kopien von Arztbriefen oder Operationsberichte etc.) haben, wären wir Ihnen für die Übersendung einer Kopie dankbar.

8. Danksagung

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich gern Herrn Priv. Doz. Dr. med. Markus G. Engelmann für seine hervorragende und geduldige Betreuung aussprechen. Auf seine Anregungen hin entstand das Thema dieser Doktorarbeit und mit viel Engagement und Motivation half er bei der Planung und Durchführung.

Meinen Eltern danke ich vor allem für die Unterstützung während meines Studiums und auch für die immer wieder motivierenden Worte während der Arbeit an meiner Doktorarbeit.

Weiterhin danke ich Johanna Margraf und Rainer Knab für die Hilfe bei der Umsetzung der bildlichen Darstellung der Thrombininjektionen.

Zuletzt danke ich noch den Patienten für die Rücksendung der Fragebögen, ohne diese wäre die Erhebung des Langzeiterfolges nicht möglich gewesen.

Dem Institut für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität München danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

9. Referenzen

- Abu-Yousef, M. M., J. A. Wiese, et al. (1988). "The "to-and-fro" sign: duplex Doppler evidence of femoral artery pseudoaneurysm." AJR Am J Roentgenol **150**(3): 632-4.
- Ahmad, F., S. A. Turner, et al. (2008). "Iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms—a review of current methods of diagnosis and treatment." Clin Radiol **63**(12): 1310-6. Epub 2008 Aug 29.
- Altin, R. S., S. Flicker, et al. (1989). "Pseudoaneurysm and arteriovenous fistula after femoral artery catheterization: association with low femoral punctures." AJR Am J Roentgenol **152**(3): 629-31.
- Arnold, D. M., et al. (2013). "A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia." J. Thromb Haemost **11**(1):169-76.
- Batson, R., C. J. Falterman, et al. (2004). "How to perform ultrasound-assisted thrombin injection for closure of iatrogenic femoral pseudoaneurysm." Echocardiography **21**(3): 295-7.
- Baxter AG, Unterschleißheim, Fachinformation "Tissucol Kit Immuno", (2008)
- Böhm, M., M. Hallek et al. (2009). "Innere Medizin." Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 507-8.
- Brener, B. J. and N. P. Couch (1973). "Peripheral arterial complications of left heart catheterization and their management." Am J Surg **125**(4): 521-6.
- Brophy, D. P., R. G. Sheiman, et al. (2000). "Iatrogenic femoral pseudoaneurysms: thrombin injection after failed US-guided compression." Radiology **214**(1): 278-82.
- Coley, B. D., A. C. Roberts, et al. (1995). "Postangiographic femoral artery pseudoaneurysms: further experience with US-guided compression repair." Radiology **194**(2): 307-11.
- Cope, C. and R. Zeit (1986). "Coagulation of aneurysms by direct percutaneous thrombin injection." AJR Am J Roentgenol **147**(2): 383-7.
- Coughlin, B. F. and D. M. Paushter (1988). "Peripheral pseudoaneurysms: evaluation with duplex US." Radiology **168**(2): 339-42.
- Derom, A. and E. Nout (2005). "Treatment of femoral pseudoaneurysms with endograft in high-risk patients." Eur J Vasc Endovasc Surg **30**(6): 644-7. Epub 2005 Jul 14.
- Eichlisberger, R., B. Frauchiger, et al. (1992). "[Aneurysma spurium following arterial catheterization: diagnosis and follow-up]." Ultraschall Med **13**(2): 54-8.
- Eisenberg, L., E. K. Paulson, et al. (1999). "Sonographically guided compression repair of pseudoaneurysms: further experience from a single institution." AJR Am J Roentgenol **173**(6): 1567-73.
- Elford, J., C. Burrell, et al. (2002). "Human thrombin injection for the percutaneous treatment of iatrogenic pseudoaneurysms." Cardiovasc Intervent Radiol **25**(2): 115-8. Epub 2002 Jan 17.
- Elford, J., C. Burrell, et al. (1999). "Ultrasound guided percutaneous thrombin injection for the treatment of iatrogenic pseudoaneurysms." Heart **82**(4): 526-7.
- Elliott, J. M. and I. M. Kelly (1999). "Ultrasound guided compression of femoral artery pseudoaneurysms: modified digital technique shortens repair time." Clin Radiol **54**(10): 683-6.
- Engelke, C., J. Quarmby, et al. (2002). "Autologous thrombin: a new embolization treatment for traumatic intrasplenic pseudoaneurysm." J Endovasc Ther **9**(1): 29-35.
- Fellmeth, B. D., A. C. Roberts, et al. (1991). "Postangiographic femoral artery injuries: nonsurgical repair with US-guided compression." Radiology **178**(3): 671-5.

- Finkelstein, A., S. Bazan, et al. (2008). "Treatment of post-catheterization femoral artery pseudo-aneurysm with para-aneurysmal saline injection." Am J Cardiol **101**(10): 1418-22. Epub 2008 Mar 17.
- Forbes, T. L. and S. F. Millward (2001). "Femoral artery thrombosis after percutaneous thrombin injection of an external iliac artery pseudoaneurysm." J Vasc Surg **33**(5): 1093-6.
- Freund, G., D. Durschmied, et al. (2007). "Occlusion of iatrogenic pseudoaneurysms with percutaneous ultrasound guided thrombin injection." Vasa **36**(2): 96-9.
- Friedman, S. G., J. S. Pellerito, et al. (2002). "Ultrasound-guided thrombin injection is the treatment of choice for femoral pseudoaneurysms." Arch Surg **137**(4): 462-4.
- Gehling, G., J. Ludwig, et al. (2003). "Percutaneous occlusion of femoral artery pseudoaneurysm by para-aneurysmal saline injection." Catheter Cardiovasc Interv **58**(4): 500-4.
- Grewe, P. H., A. Mugge, et al. (2004). "Occlusion of pseudoaneurysms using human or bovine thrombin using contrast-enhanced ultrasound guidance." Am J Cardiol **93**(12): 1540-2.
- Gürel, K., S. Gür et al. (2012). "US-guided percutaneous thrombin injection of postcatheterization pseudoaneurysms." Diagn Interv Radiol **8**(3):319-25.
- Hanson, J. M., M. Atri, et al. (2008). "Ultrasound-guided thrombin injection of iatrogenic groin pseudoaneurysm: Doppler features and technical tips." Br J Radiol **81**(962): 154-63.
- Hessel, S. J., D. F. Adams, et al. (1981). "Complications of angiography." Radiology **138**(2): 273-81.
- Hilborn, M. and D. Downey (1993). "Deep venous thrombosis complicating sonographically guided compression repair of a pseudoaneurysm of the common femoral artery." AJR Am J Roentgenol **161**(6): 1334-5.
- Hofmann, I., N. Wunderlich et al. (2007). "Percutaneous injection of thrombin for the treatment of pseudoaneurysms: the german multicentre registry." EuroIntervention **3**(3):321-6.
- Hughes, M. J., J. M. McCall, et al. (2000). "Treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms using ultrasound-guided injection of thrombin." Clin Radiol **55**(10): 749-51.
- Jolly, SS. et al. (2009), "Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events" Am Heart J. **157**(1):132–140.
- Kang, S. S., N. Labropoulos, et al. (1998). "Percutaneous ultrasound guided thrombin injection: a new method for treating postcatheterization femoral pseudoaneurysms." J Vasc Surg **27**(6): 1032-8.
- Kang, S. S., N. Labropoulos, et al. (2000). "Expanded indications for ultrasound-guided thrombin injection of pseudoaneurysms." J Vasc Surg **31**(2): 289-98.
- Katzenschlager, R., A. Ugurluoglu, et al. (1995). "Incidence of pseudoaneurysm after diagnostic and therapeutic angiography." Radiology **195**(2): 463-6.
- Kaushal, J. S., Randall W. F., et al. (2011). "Treatment of iatrogenic pseudoaneurysms using Ultrasound-guided thrombin injection over a 5-year period." Int J Angiol **20**(4): 235-42.
- Kehoe, M. E. (1992). "US-guided compression repair of a pseudoaneurysm in the brachial artery." Radiology **182**(3): 896.
- Kemkes-Matthes, B., G. Oehler et al. (2001). "Blutgerinnung und Thrombose." Georg Thieme Verlag Stuttgart; **3**:4.

- Kent, K. C., C. R. McArdle, et al. (1993). "A prospective study of the clinical outcome of femoral pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas induced by arterial puncture." *J Vasc Surg* **17**(1): 125-31; discussion 131-3.
- Khoury, M., A. Rebecca, et al. (2002). "Duplex scanning-guided thrombin injection for the treatment of iatrogenic pseudoaneurysms." *J Vasc Surg* **35**(3): 517-21.
- Kresowik, T. F., M. D. Khoury, et al. (1991). "A prospective study of the incidence and natural history of femoral vascular complications after percutaneous transluminal coronary angioplasty." *J Vasc Surg* **13**(2): 328-33; discussion 333-5.
- Kronzon, I. (1997). "Diagnosis and treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysm: a review." *J Am Soc Echocardiogr* **10**(3): 236-45.
- Krueger, K., M. Zaehring, et al. (2005). "Postcatheterization pseudoaneurysm: results of US-guided percutaneous thrombin injection in 240 patients." *Radiology* **236**(3): 1104-10. Epub 2005 Jul 29.
- Kruger, K., M. Zahring, et al. (2003). "Femoral pseudoaneurysms: management with percutaneous thrombin injections—success rates and effects on systemic coagulation." *Radiology* **226**(2): 452-8.
- Kurz, D. J., K. P. Jungius, et al. (2003). "Delayed femoral vein thrombosis after ultrasound-guided thrombin injection of a postcatheterization pseudoaneurysm." *J Vasc Interv Radiol* **14**(8): 1067-70.
- La Perna, L., J. W. Olin, et al. (2000). "Ultrasound-guided thrombin injection for the treatment of postcatheterization pseudoaneurysms." *Circulation* **102**(19): 2391-5.
- Lange, P., T. Houe, et al. (2001). "The efficacy of ultrasound-guided compression of iatrogenic femoral pseudo-aneurysms." *Eur J Vasc Endovasc Surg* **21**(3): 248-50.
- Lennox, A., M. Griffin, et al. (1998). "Regarding "Percutaneous ultrasound guided thrombin injection: a new method for treating postcatheterization femoral pseudoaneurysms"." *J Vasc Surg* **28**(6): 1120-1.
- Lennox, A. F., K. T. Delis, et al. (2000). "Duplex-guided thrombin injection for iatrogenic femoral artery pseudoaneurysm is effective even in anticoagulated patients." *Br J Surg* **87**(6): 796-801.
- Luedde, M., U. Krumsdorf, et al. (2007). "Treatment of iatrogenic femoral pseudoaneurysm by ultrasound-guided compression therapy and thrombin injection." *Angiology* **58**(4): 435-9.
- Lumsden, A. B., J. M. Miller, et al. (1994). "A prospective evaluation of surgically treated groin complications following percutaneous cardiac procedures." *Am Surg* **60**(2): 132-7.
- Matson, M. B., R. A. Morgan, et al. (2001). "Percutaneous treatment of pseudoaneurysms using fibrin adhesive." *Br J Radiol* **74**(884): 690-4.
- Middleton, W. D., A. Dasyam, et al. (2005). "Diagnosis and treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms." *Ultrasound Q* **21**(1): 3-17.
- Mohler, E. R., 3rd, M. E. Mitchell, et al. (2001). "Therapeutic thrombin injection of pseudoaneurysms: a multicenter experience." *Vasc Med* **6**(4): 241-4.
- Morgan, R. and A. M. Belli (2003). "Current treatment methods for postcatheterization pseudoaneurysms." *J Vasc Interv Radiol* **14**(6): 697-710.
- Morrison, S. L., D. A. Obrand, et al. (2000). "Treatment of femoral artery pseudoaneurysms with percutaneous thrombin injection." *Ann Vasc Surg* **14**(6): 634-9.
- MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Fachinformation "Aggrastat Infusionslösung", (2002)
- Muntean, W., W. Zenz, et al. (1997). "Severe bleeding due to factor V inhibitor after repeated operations using fibrin sealant containing bovine thrombin." *Thromb Haemost* **77**(6): 1223.

- Ohlow, M. A., M. A. Secknus, et al. (2008). "Percutaneous thrombin injection for treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms: a case for caution." Angiology **59**(3): 372-5. Epub 2008 Apr 2.
- Oweida, S. W., G. S. Roubin, et al. (1990). "Postcatheterization vascular complications associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty." J Vasc Surg **12**(3): 310-5.
- Owen, R. J., P. J. Haslam, et al. (2000). "Percutaneous ablation of peripheral pseudoaneurysms using thrombin: a simple and effective solution." Cardiovasc Intervent Radiol **23**(6): 441-6.
- Paulson, E. K., M. A. Kliewer, et al. (1995). "Color Doppler sonography of groin complications following femoral artery catheterization." AJR Am J Roentgenol **165**(2): 439-44.
- Paulson, E. K., M. A. Kliewer, et al. (1995). "Ultrasonographically guided manual compression of femoral artery injuries." J Ultrasound Med **14**(9): 653-9.
- Paulson, E. K., R. C. Nelson, et al. (2001). "Sonographically guided thrombin injection of iatrogenic femoral pseudoaneurysms: further experience of a single institution." AJR Am J Roentgenol **177**(2): 309-16.
- Paulson, E. K., D. H. Sheafor, et al. (2000). "Treatment of iatrogenic femoral arterial pseudoaneurysms: comparison of US-guided thrombin injection with compression repair." Radiology **215**(2): 403-8.
- Pezzullo, J. A., D. E. Dupuy, et al. (2000). "Percutaneous injection of thrombin for the treatment of pseudoaneurysms after catheterization: an alternative to sonographically guided compression." AJR Am J Roentgenol **175**(4): 1035-40.
- Piedad, B. T. and I. Kronzon (2003). "Iatrogenic Femoral Artery Pseudoaneurysm." Curr Treat Options Cardiovasc Med **5**(2): 103-108.
- Pope, M. and K. W. Johnston (2000). "Anaphylaxis after thrombin injection of a femoral pseudoaneurysm: recommendations for prevention." J Vasc Surg **32**(1): 190-1.
- Rapoport, S., K. W. Sniderman, et al. (1985). "Pseudoaneurysm: a complication of faulty technique in femoral arterial puncture." Radiology **154**(2): 529-30.
- Ricci, M. A., G. T. Trevisani, et al. (1994). "Vascular complications of cardiac catheterization." Am J Surg **167**(4): 375-8.
- Saad, N. E., W. E. Saad, et al. (2005). "Pseudoaneurysms and the role of minimally invasive techniques in their management." Radiographics **25**(Suppl 1): S173-89.
- San Norberto Garcia, E. M., J. A. Gonzalez-Fajardo, et al. (2008). "Femoral pseudoaneurysms post-cardiac catheterization surgically treated: evolution and prognosis."
- Schäberle W., et al (2004). "Ultraschall in der Gefäßdiagnostik." Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 2:225.
- Schaub, F., W. Theiss, et al. (1994). "New aspects in ultrasound-guided compression repair of postcatheterization femoral artery injuries." Circulation **90**(4): 1861-5.
- Schneider, C., R. Malisius, et al. (2009). "A prospective study on ultrasound-guided percutaneous thrombin injection for treatment of iatrogenic post-catheterisation femoral pseudoaneurysms." Int J Cardiol **131**(3):356-61.
- Schussler, J. et al. (2011). "Effectiveness and safety of transradial artery access for cardiac catheterization." Proc (Bayl Univ Med Cent) **24**(3):205-9.
- Sheiman, R. G. and D. P. Brophy (2001). "Treatment of iatrogenic femoral pseudoaneurysms with percutaneous thrombin injection: experience in 54 patients." Radiology **219**(1): 123-7.
- Sheiman, R. G., D. P. Brophy, et al. (1999). "Thrombin injection for the repair of brachial artery pseudoaneurysms." AJR Am J Roentgenol **173**(4): 1029-30.

- Sheiman, R. G. and M. Mastromatteo (2003). "Iatrogenic femoral pseudoaneurysms that are unresponsive to percutaneous thrombin injection: potential causes." AJR Am J Roentgenol **181**(5): 1301-4.
- Sheldon, P. J., S. B. Oglevie, et al. (2000). "Prolonged generalized urticarial reaction after percutaneous thrombin injection for treatment of a femoral artery pseudoaneurysm." J Vasc Interv Radiol **11**(6): 759-61.
- Sievert, H., A. Baser, et al. (2000). "[The treatment of iatrogenic spurious aneurysm of the femoral artery by direct thrombin injection]." Dtsch Med Wochenschr **125**(27): 822-5.
- Skibo, L. and J. F. Polak (1993). "Compression repair of a postcatheterization pseudoaneurysm of the brachial artery under sonographic guidance." AJR Am J Roentgenol **160**(2): 383-4.
- Sorrell, K. A., R. L. Feinberg, et al. (1993). "Color-flow duplex-directed manual occlusion of femoral false aneurysms." J Vasc Surg **17**(3): 571-7.
- Soudack, M., M. Epelman, et al. (2003). "Spontaneous thrombosis of hepatic posttraumatic pseudoaneurysms: sonographic and computed tomographic features." J Ultrasound Med **22**(1): 99-103.
- Stawicki, S. P. and B. A. Hoey (2007). "Lower extremity arterial thrombosis following sonographically guided thrombin injection of a femoral pseudoaneurysm." J Clin Ultrasound **35**(2): 88-93.
- Taylor, B. S., R. Y. Rhee, et al. (1999). "Thrombin injection versus compression of femoral artery pseudoaneurysms." J Vasc Surg **30**(6): 1052-9.
- Thalhammer, C., A. S. Kirchherr, et al. (2000). "Postcatheterization pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas: repair with percutaneous implantation of endovascular covered stents." Radiology **214**(1): 127-31.
- Vazquez, V., M. Reus, et al. (2005). "Human thrombin for treatment of pseudoaneurysms: comparison of bovine and human thrombin sonogram-guided injection." AJR Am J Roentgenol **184**(5): 1665-71.
- Walker, T. G., S. C. Geller, et al. (1987). "Transcatheter occlusion of a profunda femoral artery pseudoaneurysm using thrombin." AJR Am J Roentgenol **149**(1): 185-6.
- Weinmann, E. E., D. Chayen, et al. (2002). "Treatment of postcatheterisation false aneurysms: ultrasound-guided compression vs ultrasound-guided thrombin injection." Eur J Vasc Endovasc Surg **23**(1): 68-72.
- Zahn, R., S. Thoma, et al. (1997). "Pseudoaneurysm after cardiac catheterization: therapeutic interventions and their sequelae: experience in 86 patients." Cathet Cardiovasc Diagn **40**(1): 9-15.

Eidesstattliche Versicherung

Wick, Dinorah

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Sicherheit und Effizienz der Ultraschall-gesteuerten Thrombininjektion zur Behandlung von Pseudoaneurysmata der Femoralarterien

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 04.03.2015

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand